

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pernella 0,02 mg/3 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 0,02 mg d'éthinylestradiol et 3 mg de drospirénone.

Excipients à effet connu: Lactose 44 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rose et rond avec un diamètre de 5,7 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie d'administration : voie orale.

Posologie

Les comprimés doivent être pris chaque jour environ au même moment, avec un peu de liquide si nécessaire. La prise des comprimés doit se faire sans interruption pour un minimum de 24 jours. Pernella peut être pris sans interruption pendant un maximum de 120 jours, à la suite de quoi il y a lieu de respecter un intervalle de 4 jours sans comprimés.

L'administration consiste en 2 phases :

1. Phase obligatoire (jours 1 à 24)

Lorsque l'on commence le traitement, les comprimés doivent être pris sans interruption pendant un minimum de 24 jours. Par la suite, la femme peut soit :

- respecter un intervalle de 4 jours sans comprimés
- ou continuer à prendre les comprimés jusqu'à un maximum de 120 jours (voir phase flexible ci-dessous).

2. Phase flexible (jours 25 – 120)

Pendant les jours 25-120, les comprimés peuvent être pris sans interruption pendant un maximum de 120 jours. Pendant cette période, la femme peut décider de prendre un intervalle de 4 jours sans comprimés (pour induire une hémorragie de privation). Cet intervalle de 4 jours sans comprimés ne peut être commencé qu'après une prise ininterrompue de comprimés pendant une période de 24 jours.

En cas de saignements continus (3 jours consécutifs) pendant la phase flexible (jours 25-120), il est recommandé de pratiquer un intervalle de 4 jours sans comprimés, ce qui induira l'apparition de règles. Ceci réduira le nombre de jours avec saignements.

Intervalle sans comprimés

Un intervalle sans comprimés ne devrait jamais être plus long que 4 jours et il ne peut être commencé que si les comprimés ont été pris de façon continue pendant 24 jours.

Pendant chaque période de 4 jours sans comprimés, des saignements apparaissent normalement et il se peut qu'ils ne soient pas terminés lorsque la femme recommence le prochain cycle de prise de comprimés.

Après chaque période de 4 jours sans comprimés, un nouveau cycle de prise des comprimés démarre. Ce cycle va d'un minimum de 24 jours à un maximum de 120 jours. Après la phase obligatoire de 24 jours de prise ininterrompue de comprimés, la femme peut à nouveau choisir d'observer ou non un intervalle de 4 jours sans comprimés, jusqu'à ce que le jour 120 de la phase flexible ait été atteint.

En cas d'absence d'intervalle de 4 jours sans comprimés pendant la phase flexible :

Un intervalle de 4 jours sans comprimés doit toujours être commencé au plus tard après 120 jours de traitement ininterrompue.

Administration pendant la phase obligatoire

Pour la phase obligatoire et après un intervalle sans comprimés, il est recommandé de commencer une nouvelle plaquette contenant 24 comprimés, afin d'aider la femme à suivre les instructions pour une prise correcte des comprimés.

La prescription d'une nouvelle boîte de Perynella devrait être faite à temps, c'est à dire avant la fin de la dernière plaquette, et ce afin d'éviter que la femme ne soit à cours de comprimés.

Comment commencer Perynella

- Pas d'utilisation de contraception hormonale antérieure (au cours du mois précédent)

La prise des comprimés doit commencer au jour 1 du cycle naturel de la femme (c'est-à-dire le premier jour de ses règles). On peut commencer au jour 2-5, mais il est alors recommandé d'utiliser une méthode barrière supplémentaire pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

- Relais d'un contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou dispositif transdermique)

La femme doit prendre le 1er comprimé de Perynella de préférence le jour qui suit la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) du COC précédent, et au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés, ou le jour suivant la prise du dernier comprimé placebo du COC précédent. En cas de relais d'un anneau vaginal ou d'un dispositif transdermique, il faut commencer à utiliser Perynella de préférence le jour du retrait et au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose de l'anneau ou du dispositif.

- Relais d'une méthode par un progestatif seul (pilule progestative seule, produit injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif.

La femme peut changer n'importe quel jour de la pilule progestative seule (s'il s'agit d'un implant ou d'un SIU le jour du retrait et s'il s'agit d'un produit injectable le jour prévu pour l'injection suivante), mais dans ces différents cas, il faut recommander à la femme l'utilisation d'une méthode barrière supplémentaire pendant les 7 premiers jours de prise de comprimés.

- Après un avortement durant le premier trimestre

La femme peut commencer immédiatement. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire qu'elle prenne des mesures contraceptives supplémentaires.

- Après un accouchement ou un avortement durant le deuxième trimestre

Il faut conseiller à la femme de commencer du jour 21 au jour 28 après l'accouchement ou l'avortement survenu au deuxième trimestre. Si la femme commence plus tard, il faut lui recommander d'utiliser une méthode barrière supplémentaire pendant les 7 premiers jours. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient d'exclure une grossesse ou la femme doit attendre ses premières règles avant de réellement commencer le COC.

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

Traitement en cas d'oubli d'un comprimé

Si l'utilisatrice a **moins de 24 heures** de retard pour prendre un comprimé, la protection contraceptive n'est pas réduite. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle s'en souvient et prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle.

Si l'utilisatrice a **plus de 24 heures** de retard pour prendre un comprimé, la protection contraceptive peut être réduite. Les deux règles de base suivantes peuvent dicter la conduite à tenir en cas de comprimés oubliés:

1. La prise de comprimés ne doit jamais être interrompue plus de 4 jours.
2. Il faut 7 jours de prise ininterrompue de comprimés pour obtenir une inhibition adéquate de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les conseils suivants peuvent donc être donnés pour la pratique quotidienne :

- Jour 1-7

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en souvient, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Ensuite, elle continue à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. De plus, une contraception barrière, par exemple un préservatif, doit être utilisée pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédents, il faut envisager la possibilité d'une grossesse. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et plus ils sont proches de la phase sans prise de comprimés, plus le risque de grossesse est élevé.

- Jour 8-14

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en souvient, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Ensuite, elle continue à prendre les comprimés suivants à

l'heure habituelle. Si la femme a pris ses comprimés correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, il n'est pas nécessaire d'utiliser des mesures contraceptives supplémentaires. Toutefois, si la femme a oublié plus d'un comprimé, il faut lui recommander de prendre des précautions supplémentaires pendant 7 jours.

- Jour 15-24

Le risque de diminution de la fiabilité est imminent en raison de la proximité de la phase sans prise de comprimés.

Il est cependant encore possible d'empêcher la diminution de la protection contraceptive en ajustant le schéma de prise des comprimés. Si l'on respecte l'une des deux options décrites ci-dessous, il n'est pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives supplémentaires, à condition que la femme ait pris correctement tous les comprimés durant les 7 jours précédant l'oubli du premier comprimé oublié. Si tel n'est pas le cas, elle doit suivre la première des deux options présentées ci-dessous et prendre également des mesures contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en souvient, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps.
Ensuite, elle doit continuer à prendre les comprimés à l'heure habituelle, jusqu'à avoir terminé une plaquette de 24 comprimés. L'intervalle de 4 jours sans comprimés doit être évité. La plaquette suivante doit être commencée immédiatement. Il est peu probable que l'utilisatrice ait une hémorragie de privation avant la fin des comprimés de la seconde plaquette, mais elle peut avoir des spottings ou une hémorragie de privation au cours des jours où elle prend les comprimés.
2. On peut également conseiller à la femme d'interrompre la prise des comprimés de la plaquette en cours. Elle devra alors respecter un intervalle de 4 jours sans comprimés, incluant le nombre de jours d'oubli de la prise des comprimés, et ensuite commencer la plaquette suivante.

- Jour 25 - 120

Le risque d'une fiabilité réduite pourrait être imminent en raison de la possibilité d'un prochain intervalle sans hormones. Cependant, en ajustant le calendrier des prises de comprimés, la réduction de protection contraceptive peut encore être évitée. En adhérant à l'une des deux options suivantes, il n'y a donc pas besoin d'utiliser des mesures contraceptives supplémentaires, à condition que dans les 7 jours précédant le premier comprimé oublié la femme ait pris tous les comprimés correctement. Si cela est le cas, la femme doit être conseillée de suivre la première de ces deux options et à prendre des précautions supplémentaires pour les 7 prochains jours également.

1. La femme devrait prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en souvient, même si cela implique le fait de prendre 2 comprimés en même temps. Elle doit alors continuer à prendre des comprimés au moment habituel jusqu'à ce qu'elle en ait pris 7 sans interruption.
2. La femme peut alors décider d'avoir un intervalle de 4 jours sans comprimés – incluant les jours où elle a oublié de prendre ses comprimés – afin d'induire l'apparition d'une hémorragie de privation et de commencer par la suite un nouveau cycle de Perynella.

Si la femme a oublié des comprimés et qu'ensuite, elle n'a pas d'hémorragie de privation lors de la phase sans prise de comprimés, il convient d'envisager l'éventualité d'une grossesse.

Consignes en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (tels que vomissements ou diarrhée sévère), l'absorption peut être incomplète et des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises. Si des vomissements se produisent dans les 3 à 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, il faut prendre un nouveau comprimé

(de remplacement) dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris, si possible, dans les 24 heures qui suivent l'heure normale de prise des comprimés. Si plus de 24 heures se sont écoulées, on appliquera les mêmes consignes que celles pour les comprimés oubliés (voir rubrique 4.2 «Consignes en cas de comprimés oubliés»). Si la femme ne veut pas modifier le schéma habituel de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette.

Populations particulières

Population pédiatrique

Perynella n'est indiqué qu'après la ménarche.

Patientes âgées

Pas d'application, Perynella n'est pas indiqué après la ménopause.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Perynella est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'insuffisance hépatique sévère. Voir aussi rubriques 4.3 et 5.2.

Patients présentant une insuffisance rénale

Perynella est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale aiguë. Voir aussi rubriques 4.3 et 5.2.

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'un CHC, interrompre immédiatement le traitement :

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

- Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale aiguë
- Présence ou anamnèse de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes)
- Présence ou suspicion d'affections malignes dépendant de stéroïdes sexuels (p. ex. des organes génitaux ou des seins)
- Saignements vaginaux dont le diagnostic n'a pas été établi
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Perynella est contre-indiqué en administration concomitante avec des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, et le dasabuvir, ou des médicaments contenant glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (voir 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

- Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Perynella 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 Perynella doit être discutée entre le médecin et la patiente.
- En cas de thrombo-embolie veineuse (TEV) ou artérielle (TEA) suspectée ou confirmée, l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés (CHC) doit être arrêtée. En cas d'initiation d'un traitement anticoagulant, l'utilisation d'un autre contraceptif adéquat doit être initiée en raison de la tératogénicité du traitement anticoagulant (coumarines).
- **Troubles circulatoires**

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Perynella, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Perynella, 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).

On estime² que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant de la drospirénone, 9 à développeront une TEV sur une période d'un an. Ce nombre est à comparer à celui d'environ 6³ chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.

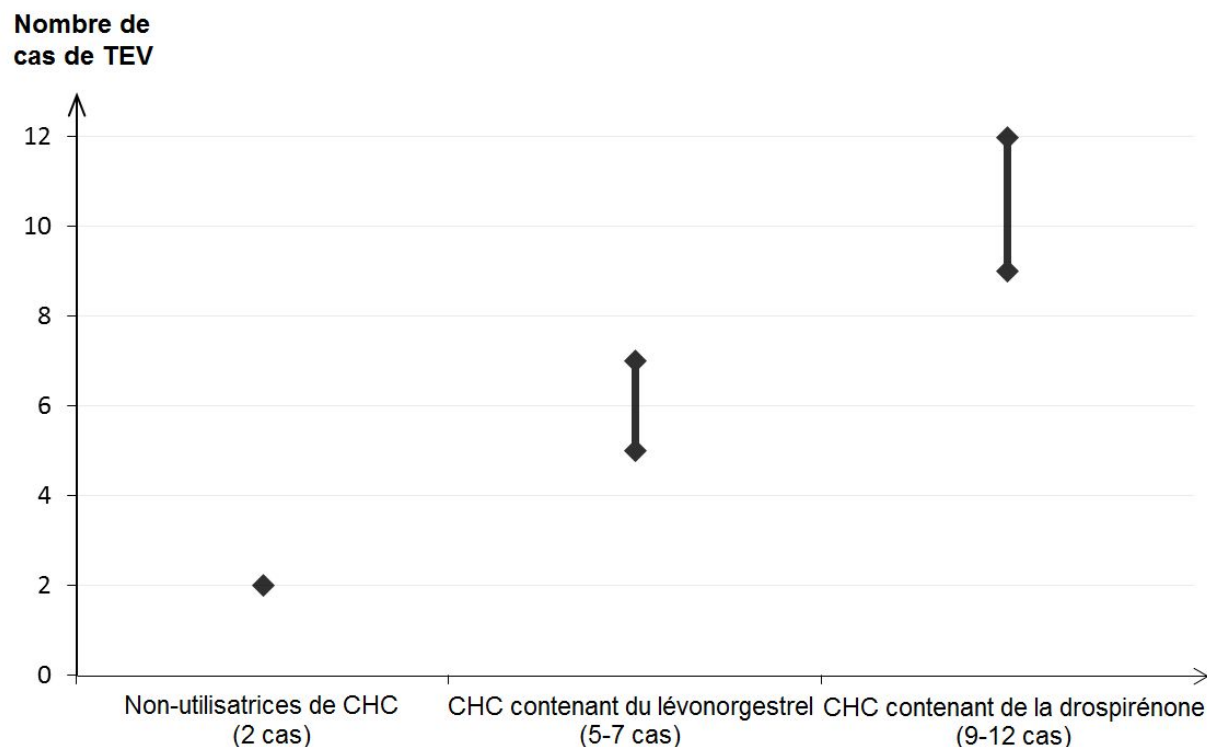
Dans ces deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

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

² Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données d'études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés les différents CHC, par comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.

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

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



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

Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Perynella 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 ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du dispositif transdermique /de la pilule/de l'anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne pas la reprendre le CHC que deux semaines au moins après

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	la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si Perynella 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
Age	En particulier au-delà de 35 ans

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

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

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

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

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

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

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

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

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

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

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter 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). Perynella est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

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

Symptômes de TEA

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

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un oeil 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 d'un 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.

Tumeurs

Une augmentation du risque de cancer du col utérin chez les utilisatrices au long terme de COC (> 5 ans) a été rapportée dans plusieurs études épidémiologiques, mais quant à savoir dans quelle mesure cette observation est imputable aux facteurs de confusion de comportement sexuel et d'autres facteurs comme le papillomavirus humain (HPV), cette question reste controversée.

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a rapporté qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) qu'un cancer du sein soit diagnostiqué chez les femmes qui utilisent actuellement un COC. Ce risque accru disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt de l'utilisation du COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supplémentaire de diagnostics de cancer du sein chez les utilisatrices actuelles et récentes de COC demeure faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études n'apportent aucun élément d'une relation de causalité. Il est possible que cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes ayant déjà utilisé un COC ont tendance à être à un stade cliniquement moins avancé que chez les femmes qui n'ont jamais utilisé de COC.

Quelques rares cas de tumeurs hépatiques bénignes ont été rapportés, et encore plus rarement, de tumeurs hépatiques malignes chez des utilisatrices de COC. Dans quelques cas isolés, ces tumeurs ont donné lieu à des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital. Le diagnostic différentiel doit envisager une tumeur hépatique en cas de douleurs sévères dans la partie supérieure de l'abdomen, d'hypertrophie du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale chez des femmes sous COC.

L'utilisation de COC plus fortement dosés (50 µg d'éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Cette observation doit encore être confirmée pour les COC faiblement dosés.

Autres affections

Le composant progestatif de Perynella est un antagoniste de l'aldostérone qui possède 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 légère mais non significative de la kaliémie a été observée chez des patientes présentant une insuffisance rénale légère à modérée pendant la prise concomitante de drospirénone et de médicaments d'épargne potassique. 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 de la normale avant traitement, en particulier en cas de prise associée de médicaments d'épargne potassique. Voir également rubrique 4.5.

Les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie peuvent présenter un risque accru de pancréatite en cas d'utilisation d'un COC.

Bien que de légères augmentations de la pression artérielle aient été rapportées chez de nombreuses femmes sous COC, les élévations cliniquement significatives sont rares. Une interruption immédiate du COC n'est justifiée que dans ces rares cas. Si, au cours de l'utilisation d'un COC en présence d'une hypertension artérielle préexistante, des valeurs tensionnelles constamment élevées ou une augmentation significative de la pression artérielle ne réagissent pas suffisamment à un traitement antihypertenseur, il faut interrompre le COC. Si on le considère comme approprié, on peut reprendre l'utilisation du COC si on peut obtenir la normalisation des valeurs tensionnelles sous traitement antihypertenseur.

L'apparition ou l'aggravation des affections suivantes a été rapportée tant pendant la grossesse qu'au cours de l'utilisation d'un COC, sans qu'aucun lien de causalité n'ait été établi avec l'utilisation d'un COC: ictère et/ou prurit lié à une cholestase ; lithiase biliaire ; porphyrie ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome hémolytique et urémique ; chorée de Sydenham ; herpès gravidique ; perte auditive par otosclérose.

Les oestrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'un angio-œdème héréditaire ou acquis.

Des troubles fonctionnels hépatiques aigus ou chroniques peuvent nécessiter l'arrêt de l'utilisation d'un COC jusqu'à la normalisation des paramètres de la fonction hépatique. La récurrence d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit lié à une cholestase apparue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones sexuelles exige l'arrêt des COC.

Bien que les COC puissent exercer un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose, rien ne prouve qu'il soit nécessaire de modifier le schéma thérapeutique des diabétiques utilisant un COC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être attentivement surveillées, en particulier au stade précoce de l'utilisation de COC.

Une aggravation d'une dépression endogène, de l'épilepsie, d'une maladie de Crohn et d'une rectocolite hémorragique a été rapportée lors de l'utilisation de COC.

L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

Un chloasma peut parfois se produire, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets lorsqu'elles prennent un COC.

Perynella contient du lactose et du sodium

Chaque comprimé de ce médicament contient 44 mg de lactose par comprimé. 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.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Perynella, 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 Perynella comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et 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.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité d'un COC peut être altérée en cas, p. ex. d'oubli de comprimés actifs (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux pendant la prise des comprimés (voir rubrique 4.2) ou de prise concomitante de médicaments (voir rubrique 4.5).

Diminution du contrôle du cycle

Des saignements irréguliers (spotting ou hémorragies de privation) peuvent survenir sous tout COC, en particulier au cours des premiers mois d'utilisation. L'évaluation de saignements irréguliers n'a donc de sens qu'après un temps d'adaptation d'environ trois cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou ne se produisent qu'après des cycles jusque-là réguliers, des causes non hormonales doivent alors être envisagées et des examens diagnostiques appropriés sont indiqués afin d'exclure toute tumeur maligne ou grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, il est possible qu'aucune hémorragie de privation ne survienne au cours de la phase sans prise de comprimés. Si le COC a été pris selon les instructions décrites dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si le COC n'a pas été pris selon les instructions dans la période précédant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation font défaut, on doit exclure une grossesse avant de poursuivre l'utilisation du COC.

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

Remarque : consulter les informations de prescription des médicaments concomitants afin d'identifier les éventuelles interactions.

- Effets d'autres médicaments sur Perynella

Des interactions peuvent survenir avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomiales, ce qui peut induire une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et donner lieu à des hémorragies intercurrentes et/ou à un échec de la contraception.

Prise en charge

L'induction enzymatique peut déjà s'observer après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement en quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut se maintenir pendant environ 4 semaines.

Traitement à court terme

Les femmes recevant un traitement par des médicaments inducteurs des enzymes doivent utiliser temporairement, en plus du COC, une méthode barrière ou une autre forme de contraception. La méthode barrière doit s'utiliser pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours suivant son arrêt. Si l'administration du médicament concomitant persiste au-delà de la fin de la prise des comprimés actifs de la plaquette de COC en cours, les comprimés placebo doivent être jetés et la plaquette suivante de COC doit être commencée tout de suite.

Traitement à long terme

Chez les femmes recevant un traitement à long terme par des médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, il est recommandé d'utiliser une autre méthode contraceptive non hormonale fiable.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance des COC (réduction de l'efficacité des COC suite à l'induction enzymatique), p. ex. :

Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine, médicaments pour traiter l'infection à VIH (ritonavir, névirapine et éfavirenz) et éventuellement aussi felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate et produits contenant le remède à base de plantes millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Substances induisant des effets variables sur la clairance des COC :

En cas d'administration concomitante avec les COC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations contenant des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques d'oestrogènes ou de progestatifs. L'effet net de ces modifications peut s'avérer cliniquement significatif dans certains cas.

Les informations de prescription des médicaments concomitants utilisés pour le traitement de l'infection à VIH-VHC doivent donc être consultées afin d'identifier les éventuelles interactions et de s'informer des recommandations s'y rapportant. En cas de doute, les femmes recevant un traitement par un inhibiteur de la protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse doivent utiliser une méthode contraceptive barrière supplémentaire.

Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques) :

La pertinence clinique d'interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue.

L'administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'oestrogène et/ou du progestatif.

Dans une étude en administration répétée d'une association de drospirénone (3 mg/jour)/éthinyloestradiol (0,02 mg/jour), l'administration concomitante de l'inhibiteur puissant du CYP3A4 qu'est le kétoconazole pendant 10 jours a entraîné une augmentation de l'ASC(0-24h) d'un facteur 2,7 pour la drospirénone et d'un facteur 1,4 pour l'éthinyloestradiol.

Il a été montré que des doses d'étoricoxib allant de 60 à 120 mg/jour augmentent les concentrations plasmatiques de l'éthinylestradiol d'un facteur allant de 1,4 à 1,6, respectivement, lorsqu'elles sont prises en concomitance avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol.

- Effets de Perynella sur d'autres médicaments

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

Chez des femmes volontaires, des études d'interaction *in vivo* réalisées avec l'oméprazole, la simvastatine ou le midazolam comme marqueur, ont montré qu'une interaction cliniquement significative de la drospirérone à des doses de 3 mg avec le métabolisme d'autres médicaments, médié par le cytochrome P450, était peu probable.

Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, ce qui entraîne une augmentation faible (p. ex. théophylline) ou modérée (p. ex. tizanidine) de leur concentration sérique.

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

Chez les patientes ayant une fonction rénale normale, l'association de drospirérone avec un IEC ou un AINS n'a pas montré d'effet significatif sur la kaliémie. Néanmoins, l'utilisation de Perynella 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).

- Autres formes d'interaction

Examens biologiques

L'utilisation de contraceptifs stéroïdiens peut modifier les résultats de certains examens biologiques, tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) 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 drospirérone accroît l'activité rénine plasmatique et l'aldostéronémie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Perynella n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Si une grossesse survient sous Perynella, la prise des comprimés devra être arrêtée immédiatement. Des études épidémiologiques menées à large échelle n'ont pas révélé de risque accru d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un COC avant la grossesse, ni d'effet tératogène en cas de prise accidentelle d'un COC au cours de la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets indésirables pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 5.3). D'après ces données obtenues chez l'animal, il est impossible d'exclure la présence des effets indésirables dus à l'activité hormonale des substances actives. Cependant, l'expérience générale acquise avec les COC pendant la grossesse n'a pas mis en évidence d'effet indésirable réel chez l'être humain.

Les données disponibles concernant l'utilisation de Perynella pendant la grossesse sont trop limitées pour permettre de formuler des conclusions concernant les effets délétères du médicament sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. On ne dispose à l'heure actuelle d'aucune donnée épidémiologique pertinente.

Des hémorragies de privation sous traitement prolongé ne se produisent en principe pas toutes les semaines mais à une fréquence réduite avec des intervalles jusqu'à 120 jours. Une grossesse inattendue peut être difficile à identifier. Si pour quelque raison que ce soit une grossesse est suspectée, un test de grossesse doit être effectué.

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

Allaitement

Les COC peuvent avoir une influence sur l'allaitement, car ils peuvent diminuer la quantité de lait maternel et modifier sa composition. L'utilisation de COC n'est donc généralement pas recommandée avant que la mère n'ait complètement arrêté l'allaitement. Pendant l'utilisation d'un COC de faibles quantités des stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétés dans le lait maternel. Ces quantités peuvent avoir un effet sur l'enfant.

Fertilité

Perynella est indiqué dans la prévention de la grossesse. Pour plus d'informations concernant le retour à la fertilité, voir la rubrique 5.1.

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

Aucune étude relative aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été effectuée. Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observée chez les utilisatrices de COC.

4.8 Effets indésirables

Description de certains effets indésirables particuliers

Pour les effets indésirables graves chez les utilisatrices de COC, voir aussi rubrique 4.4.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation d'Ethinylestradiol 0.02 mg/Drospirenone 3 mg administrés selon un régime 24/4 jours (Yaz).

Le tableau ci-dessous rapporte les effets indésirables selon la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes (MedDRA SOCs). Les fréquences sont basées sur les données issues des essais

cliniques. Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et affections apparentées.

Classes de systèmes d'organes (version MedDRA 9.1)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			Candidose	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie Thrombocyémie	
Affections du système immunitaire			Réaction allergique	Hypersensibilité Exacerbation des symptômes de l'œdème de Quincke héréditaire et acquis
Affections endocriniennes			Affections endocriniennes	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Augmentation de l'appétit Anorexie Hyperkaliémie Hyponatrémie	
Affections psychiatriques	Labilité émotionnelle	**Dépression Nervosité Somnolence	Anorgasmie Insomnie	
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges Paresthésie	Vertiges Tremblements	
Affections oculaires			Conjonctivite Yeux secs Affections oculaires	
Affections cardiaques			Tachycardie	
Affections vasculaires		**Migraine Varices Hypertension	Phlébite Troubles vasculaires Epistaxis Syncope Thrombo-embolie veineuse (VTE), Thrombo-embolie artérielle (ATE)	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Douleur abdominale Vomissements Dyspepsie Flatulence	Distension abdominale Affection gastro-intestinale Réplétion gastro-	

		Gastrite Diarrhée	intestinale Hernie hiatale Candidose buccale Constipation Bouche sèche	
Affections hépatobiliaires			Douleur biliaire Cholécystite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné Prurit Eruption cutanée	Chloasma Eczéma Alopécie Dermatite acnéiforme Peau sèche Erythème noueux Hypertrichose Affection cutanée Vergetures Dermite de contact Dermatite photosensible Nodule cutané	Erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale Douleurs aux extrémités Crampes musculaires		
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur mammaire Métrorragie *Aménorrhée	Candidose vaginale Douleur pelvienne Augmentation du volume mammaire Maladie fibrokystique du sein Hémorragie utérine/vaginale* Pertes vaginales Bouffées de chaleur Vaginite Troubles menstruels Dysménorrhée Hypoménorrhée Ménorragie Sécheresse vaginale Frottis Papanicolaou suspect **Diminution de la libido	Dyspareunie Vulvovaginite Saignement post-coïtal Hémorragie de privation Kyste mammaire Hyperplasie mammaire Néoplasie mammaire Polype cervical Atrophie de l'endomètre Kyste ovarien Augmentation de volume de l'utérus	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie Sudation excessive Œdème	Malaise	

		(Œdème généralisé, œdèmes périphériques, œdème facial)		
Investigations		Prise de poids	Perte de poids	

* les saignements irréguliers disparaissent généralement avec la poursuite du traitement

** ADRs rapportés comme étant fréquents lors d'études cliniques sur administration selon régime flexible jusqu'à 120 jours d'Ethinylestradiol 0,02 mg/Drospirenone 3 mg

Les effets indésirables sévères suivants, commentés à la rubrique 4.4. ont été rapportés chez des femmes utilisant des COC :

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Thrombo-embolie veineuse
- Thrombo-embolie artérielle
- Hypertension;
- Tumeurs hépatiques;
- Apparition ou aggravation d'affections pour lesquelles l'association avec l'utilisation d'un COC n'est pas prouvée de manière univoque: maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, myomes utérins, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique;
- Chloasma;
- Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt de l'utilisation du COC jusqu'à la normalisation des paramètres de la fonction hépatique.

La fréquence de diagnostic de cancer du sein est très légèrement accrue chez les utilisatrices de COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre de cas supplémentaires est faible par rapport au risque total de cancer du sein. Le lien de causalité avec l'utilisation de COC est inconnu. Pour plus d'informations, voir les rubriques 4.3 et 4.4.

Interactions

Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être la conséquence d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques, certains antibiotiques) 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, Division Vigilance : Site internet: www.notifierunefetindesirable.be; e-mail: 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.

4.9 Surdosage

On ne dispose à ce jour d'aucune expérience relative à un surdosage de Perynella. L'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés montre que les symptômes susceptibles d'apparaître en cas d'un surdosage de comprimés actifs sont les suivants: nausées, vomissements et hémorragies de privation. Une hémorragie de privation peut se produire chez les jeunes filles qui n'ont pas encore eu leurs premières

règles si elles prennent ce médicament par erreur. Il n'existe pas d'antidotes et le traitement ultérieur doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique (ATC) : Progestatifs et estrogènes, associations fixes.

Code ATC : G03AA12

Drospirénone 3 mg-éthynylestradiol 0,02 mg administré dans le schéma classique de 24/4 (24 comprimés actifs suivis par un intervalle de 4 jours sans hormones) a montré un indice de Pearl pour l'échec de la méthode : 0,41 (limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % : 0,85). Indice de Pearl global (échec de la méthode + échec de la patiente) : 0,80 (limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% 1,30).

Dans les essais cliniques réalisés avec la drospirénone 3 mg-éthynylestradiol 0,02 mg administré dans le régime flexible jusqu'à 120 jours, les indices de Pearl suivants ont été calculés : indice de Pearl pour échec de la méthode : 0,59 (limite supérieure de confiance bilatéral à 95% : 1,22). Indice de Pearl global (échec de la méthode + échec de la patiente) : 0,63 (limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral 95% : 1,24).

L'effet contraceptif de Perynella repose sur l'interaction de différents facteurs, parmi lesquels l'inhibition de l'ovulation et les modifications de l'endomètre sont considérés comme les plus importants.

Perynella est un COC avec de l'éthinylestradiol et le progestatif drospirénone. Au dosage thérapeutique, la drospirénone possède également des propriétés anti-androgéniques et anti-minéralocorticoïdes légères. Il n'a pas d'activité œstrogénique, glucocorticoïde, ni anti-glucocorticoïde. Cela fait de la drospirénone un médicament au profil pharmacologique ressemblant étroitement à la progestérone, une hormone naturelle.

Il existe des indications provenant d'études cliniques que ce produit possède un léger effet anti-minéralcorticoïde.

Perynella est un COC avec un régime optionnel flexible basé sur le COC conventionnel éthinylestradiol 0.02 mg/drospirénone 3 mg (régime 24/4, Yaz®). En conséquence, la durée de traitement continu minimum est de 24 jours et la durée d'un intervalle sans comprimé est de 4 jours.

Une étude multicentrique ouverte randomisée en groupes parallèles (UE / Canada), comparant la drospirénone 3 mg-éthynylestradiol 0,02 mg administrés dans le régime adaptable jusqu'à 120 jours avec la drospirénone 3 mg-éthynylestradiol 0,02 mg administrés dans un schéma classique de 24/4, a démontré que le schéma adaptable, lorsqu'il est utilisé pour atteindre une longueur maximale d'intervalles sans saignement, a réussi à réduire le nombre total de jours de saignement par an (menstruel et intracyclique) d'une moyenne de 66 jours (régime 24/4) à une moyenne de 41 jours (régime adaptable).

Deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo ont été menées pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'éthinylestradiol 0,02 mg-drospirénone 3 mg chez des femmes ayant une acné vulgaire modérée.

Après six mois de traitement, comparé au placebo, l'éthinylestradiol 0,02 mg-drospirénone 3mg (schéma conventionnel de 24/4) a montré une réduction plus marquée, statistiquement significative, de 15,6% (49,3% contre 33,7%) du nombre de lésions inflammatoires, 18,5% (40,6% contre 22,1%) de lésions non inflammatoires et 16,5% (44,6% contre 28,1%) du nombre total de lésions. De plus, le pourcentage de

femmes ayant présenté un score « exempt » ou « pratiquement exempt » selon l'échelle globale d'évaluation par l'investigateur ISGA (Investigator's Static Global Assessment) était plus élevé, 11,8% (18,6% contre 6,8%).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Drospirénone

Absorption

L'absorption de la drospirénone, administrée par voie orale, est rapide et quasiment complète. Les concentrations sériques maximales de la substance active, d'environ 38 ng/ml, sont atteintes 1 à -2 heures environ après une administration unique. 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 ne se lie 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.

Biotransformation

Après administration orale, la drospirénone est largement métabolisée. Les principaux métabolites plasmatiques sont la drospirénone acide, formée par ouverture du noyau lactone et le 3-sulfate de 4,5-dihydrodrospirénone, formée par réduction et sulfatation ultérieure. La drospirénone subit également un métabolisme oxydatif catalysé par le CYP3A4. In vitro, la drospirénone est capable d'inhiber faiblement à modérément les isoenzymes du cytochrome P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4.

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 environ. 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, les concentrations sériques maximales de la drospirénone à l'état d'équilibre (environ 70 ng/ml) sont atteintes après environ 8 jours de traitement. Les taux sériques de drospirénone s'accumulaient selon un facteur d'environ 2-3 en fonction du rapport entre la demi-vie terminale et l'intervalle entre deux prises.

Populations particulières

Effet de l'insuffisance rénale

A l'état d'équilibre, les concentrations sériques de drospirénone chez les femmes souffrant d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine Cl_{cr}, 50-80 ml/min) étaient comparables à celles relevées chez les femmes présentant une fonction rénale normale. Les concentrations sériques de drospirénone étaient en moyenne supérieures de 37 % chez les femmes présentant une insuffisance rénale

modérée (Clcr 30-50 ml/min) par rapport à celles des femmes ayant une fonction rénale normale. Le traitement par drospirénone était également bien toléré par les femmes présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Le traitement par drospirénone n'a montré aucun effet clinique significatif sur la concentration sérique de potassium.

Effet de l'insuffisance hépatique

Dans une étude dans laquelle une dose unique a été administrée, la clairance orale (CL/F) avait diminué d'environ 50% chez les volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée par rapport à ceux qui présentaient une fonction hépatique normale. La diminution observée de la clairance de drospirénone chez les volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée ne s'est pas traduite par une différence manifeste de la kaliémie. Même en présence de diabète et d'un traitement concomitant par spironolactone (deux facteurs susceptibles de prédisposer la patiente à une hyperkaliémie), aucune augmentation de la kaliémie au-delà de la limite supérieure de la normale n'a été observée. On peut en conclure 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. Les concentrations sériques maximales d'environ 33 pg/ml sont atteintes 1 à 2 heures après une administration unique par voie orale. La biodisponibilité absolue résultant de la conjugaison présystémique et du métabolisme de premier passage est d'environ 60 %. La prise simultanée de nourriture a réduit la biodisponibilité de l'éthinylestradiol d'environ 25 % chez les sujets étudiés, alors qu'aucun changement n'a été observé chez les autres.

Distribution

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

Biotransformation

L'éthinylestradiol subit une métabolisation significative par effet de premier passage intestinal et hépatique. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique, mais une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés sont formés, ces derniers se présentant sous la forme de métabolites libres et sous la forme de métabolites glucuroconjugués et sulfoconjugués. La clairance métabolique de l'éthinylestradiol est d'environ 5 ml/min/kg. In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible des isoenzymes CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2 ainsi qu'un inhibiteur basé sur le mécanisme des isoenzymes CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.

Elimination

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

Etat d'équilibre

L'état d'équilibre est atteint après environ 14 jours de la prise 1 comprimé par jour continûment les taux sériques d'éthinylestradiol s'accumulent selon un facteur d'environ 1,5 à 2,3.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez l'animal de laboratoire, les effets de la drospirénone et de l'éthinylestradiol se limitaient à ceux associés à l'action pharmacologique connue. En particulier, des études de toxicité relatives à la reproduction ont révélé des effets embryotoxiques et foetotoxiques chez des animaux considérés comme spécifiques de l'espèce. Aux expositions à des doses de drospirénone supérieures à celles administrées aux utilisatrices de Perynella, des effets sur la différenciation sexuelle ont été observés chez les fœtus du rat mais pas du singe. Les études sur l'évaluation du risque environnemental ont montré que l'éthinylestradiol et la drospirénone présentent un risque potentiel sur l'environnement aquatique (voir rubrique 6.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Amidon (de maïs) prégélatinisé
Stéarate de magnésium (E470b)
Povidone K-30 (E1201)
Croscarmellose sodique
Polysorbate 80

Pelliculage du comprimé

Alcool polyvinylique
Macrogol 3350
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (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 contenant 24 comprimés.

1 plaquette dans une boîte en carton. Chaque boîte contient un total de 24 comprimés
5 plaquettes dans une boîte en carton. Chaque boîte contient un total de 120 comprimés.

Chaque boîte de Perynella contient sept (1x7) ou trente-cinq (5 x 7) autocollants sur lesquels sont imprimés les jours de la semaine.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3). Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Allemagne

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE485955

LU : 2016060211

Numéro national :

0819104 : 5 x 24 comprimés

0837858 : 1 x 24 comprimés

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

Date de première autorisation : 01/2016

Date de dernier renouvellement : 10/2018

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

12/2024

Date d'approbation : 02/2025