

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Daphne 2 mg – 0,035 mg comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé enrobé contient 2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylestradiol.

Excipient à effet notoire: chaque comprimé enrobé contient 68,80 mg de lactose monohydraté.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés enrobés.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer.

Pour le traitement de l'acné, Daphne doit être utilisé uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques.

Dans la mesure où Daphne est également un contraceptif hormonal, il ne doit pas être utilisé en association avec d'autres contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.3).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Début de la prise: 1 comprimé enrobé par jour pendant 21 jours, à commencer par le 1^{er} jour du cycle (1^{er} jour de l'hémorragie = 1^{er} jour du cycle). Ensuite 7 jours sans prise au cours desquels il apparaît une hémorragie.

Poursuite de l'administration: commencer chaque fois après la pause de 7 jours. Pour chaque nouvel emballage la prise commence donc le même jour de la semaine.

Prise irrégulière, vomissements ou affections intestinales:

Lorsque la prise d'un comprimé enrobé Daphne à l'heure habituelle a été oubliée, cet oubli doit être compensé au plus tard dans les 12 heures. Si le temps de prise usuel est dépassé de plus de 12 heures, de même qu'en cas de vomissements ou de diarrhée, la prise de la plaquette entamée doit être poursuivie, afin d'éviter au cours de ce cycle une hémorragie de privation prématurée. Pendant cette période, des mesures contraceptives non-hormonales sont conseillées (à l'exception de l'abstinence périodique selon Ogino-Knaus ou de la méthode des températures), afin d'éviter une grossesse, qui imposerait l'arrêt du traitement avec Daphne.

Absence d'hémorragie de privation:

Si exceptionnellement il ne se produit pas d'hémorragie de privation, il faut exclure une grossesse avant de poursuivre la prise.

Hémorragies intercurrentes:

En cas d'hémorragies intercurrentes, la prise de Daphne doit être absolument poursuivie.

Si les hémorragies de rupture ne s'arrêtent pas ou si elles se répètent, il est indiqué de pratiquer un examen approfondi comprenant un curetage, afin d'exclure une affection organique.

La même chose vaut pour les saignements légers qui se produisent au cours de plusieurs cycles consécutifs, à des intervalles irréguliers ou pour la première fois après utilisation prolongée de Daphne.

Durée d'utilisation

Trois mois au moins sont nécessaires pour obtenir une amélioration des symptômes. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée régulièrement par le médecin traitant.

4.3. Contre-indications

Les préparations à base de combinaisons œstrogènes/progestatifs ne doivent pas être administrées en présence d'une des situations décrites ci-dessous. Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois pendant son utilisation, il convient de cesser immédiatement la prise du produit:

- Utilisation concomitante d'un autre contraceptif hormonal (voir rubrique 4.1).
- Présence ou antécédents de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Présence ou antécédents de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, p. ex.) ou de prodromes (angor et accident ischémique transitoire, p. ex.).
- Présence ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC).
- Présence d'un facteur de risque sévère ou de facteurs de risque multiples de thrombose veineuse ou artérielle (voir rubrique 4.4) tels que:
 - diabète avec symptômes vasculaires
 - hypertension artérielle sévère
 - dyslipoprotéïnémie sévère
- Prédilection héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
- Anamnèse de migraine avec symptômes neurologiques focaux.
- Pancréatite ou antécédents de pancréatite si associée à une hypertriglycéridémie sévère.
- Présence ou antécédents de pathologie hépatique sévère aussi longtemps que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas normalisés.
- Présence ou antécédents de tumeur hépatique (bénigne ou maligne).
- Méningiome ou antécédents de méningiome.
- Présence ou suspicion de pathologie maligne influencée par les stéroïdes sexuels (par ex. des organes génitaux ou du sein).
- Hémorragies vaginales dont la cause n'a pu être élucidée.
- Présence ou suspicion de grossesse.
- Allaitement.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

Daphne ne convient pas aux patients de sexe masculin.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Daphne est composé d'un progestatif, l'acétate de cyprotérone, et d'un estrogène, l'éthinylestradiol, et est administré pendant 21 jours au cours de chaque cycle menstruel. Sa composition est similaire à celle d'un contraceptif oral combiné (COC).

L'expérience clinique et épidémiologique sur les combinaisons œstrogènes/progestatifs comme Daphne repose principalement sur les contraceptifs oraux combinés (COC). Les mises en garde suivantes concernant l'utilisation de COC sont dès lors également valables pour Daphne.

Durée d'utilisation

Trois mois au moins sont nécessaires pour obtenir une amélioration des symptômes. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée régulièrement par le médecin traitant (voir rubrique 4.2).

Si l'un(e) des affections/ facteurs de risque mentionnés ci-dessous est présent(e), les bénéfiques de l'utilisation de Daphne doivent être évalués de façon individuelle au regard des risques possibles pour la patiente et discutés avec elle avant qu'elle ne décide de commencer à utiliser Daphne. En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de survenue pour la première fois de l'une de ces affections ou de l'un de ces facteurs de risque, la patiente doit contacter son médecin. Le médecin devra alors décider s'il est nécessaire d'interrompre l'utilisation de Daphne.

Troubles vasculaires

- L'utilisation de Daphne est associée à une augmentation du risque thromboembolique veineux comparé à une non-utilisation. Le surrisque d'événements thromboemboliques veineux (ETV) est maximal au cours de la première année d'utilisation de Daphne ou lorsque la patiente reprend son traitement ou lorsqu'elle l'utilise après un intervalle sans pilule d'au moins un mois. Les événements thromboemboliques veineux peuvent être fatals dans 1-2 % des cas.
- Les études épidémiologiques ont montré que l'incidence des ETV est 1,5 à 2 fois plus élevée chez les utilisatrices de Daphne que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (COC) contenant du lévonorgestrel et pourrait être similaire au risque observé avec les COC contenant du désogestrel / du gestodène / de la drospérinone.
- Il est possible que l'on compte, parmi les utilisatrices de Daphne, des patientes pouvant présenter un risque cardiovasculaire accru de façon inhérente, comme celui associé au syndrome des ovaires polykystiques.
- Les études épidémiologiques ont également montré une association entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et une augmentation du risque de thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).
- De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont également été signalés ailleurs, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes, chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux.
- Les symptômes d'une thrombose veineuse ou artérielle ou d'un accident vasculaire cérébral peuvent être notamment: douleur et/ou gonflement unilatéral inhabituel de la jambe; douleur soudaine et sévère dans la poitrine, irradiant ou non dans le bras gauche; essoufflement soudain; apparition soudaine d'une toux; céphalées inhabituelles, sévères, prolongées; perte soudaine de la vision, partielle ou totale; diplopie; troubles du langage ou aphasie; vertiges; perte de connaissance avec ou sans convulsions focalisées; affaiblissement ou engourdissement très marqué touchant subitement un hémicorps ou une partie du corps; troubles moteurs; douleur abdominale aiguë.
- Le risque thromboembolique veineux augmente dans les cas suivants:
 - âge;
 - tabagisme (le risque est d'autant plus élevé que le tabagisme est important et l'âge avancé, en particulier après 35 ans. Il doit être fortement recommandé aux femmes de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser Daphne);
 - antécédents familiaux (événements thromboemboliques veineux survenus dans la fratrie ou chez un parent à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est suspectée, la patiente devra être renvoyée vers un spécialiste pour se faire conseiller avant toute décision concernant l'utilisation d'un contraceptif hormonal;
 - immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention sur les jambes ou traumatisme majeur. Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du médicament (au moins quatre semaines à l'avance, en cas de chirurgie programmée) et de ne le reprendre que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si l'utilisation de Daphne n'a pas été interrompue à l'avance.
 - obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²).

- Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident vasculaire cérébral augmente dans les cas suivants:
 - âge;
 - tabagisme (le risque est d'autant plus élevé que le tabagisme est important et l'âge avancé, en particulier après 35 ans. Il doit être fortement recommandé aux femmes de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser Daphne);
 - dyslipoprotéïnémie;
 - obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²);
 - hypertension artérielle;
 - migraine;
 - valvulopathie cardiaque;
 - fibrillation auriculaire;
 - antécédents familiaux (thrombose artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est suspectée, la patiente devra être renvoyée vers un spécialiste pour se faire conseiller avant toute décision concernant l'utilisation d'un contraceptif hormonal.
- Les autres affections médicales qui ont été associées à des événements indésirables vasculaires sont notamment le diabète, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, les entéropathies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique, p. ex.) et la drépanocytose.
- L'augmentation du risque thromboembolique en période post-partum doit être prise en compte (voir rubrique 4.6).
- L'augmentation de la fréquence ou de la sévérité des migraines au cours de l'utilisation de Daphne (pouvant être le signe précurseur d'un AVC) peut constituer un motif d'arrêt immédiat de Daphne.

Il doit être spécifiquement indiqué aux femmes utilisant Daphne de contacter leur médecin en cas de symptômes évoquant une possible thrombose. En cas de thrombose suspectée ou confirmée, l'utilisation de Daphne doit être interrompue. Une contraception adéquate doit être instaurée en raison de la tératogénicité du traitement anticoagulant (coumariniques).

Tumeurs

Le principal facteur de risque de carcinome du col de l'utérus est une infection persistante par le HPV. Certaines études épidémiologiques ont montré que l'utilisation prolongée de COC pourrait contribuer à augmenter ce risque, mais il subsiste des controverses quant à la mesure dans laquelle cette observation pourrait être attribuable à des effets perturbateurs, par exemple frottis cervicaux de dépistage et comportement sexuel, notamment l'utilisation de contraceptifs de type barrière.

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a fait état d'un risque relatif légèrement accru (RR=1,24) de diagnostic de cancer du sein chez les utilisatrices d'un COC. Cette augmentation du risque disparaît progressivement au cours des dix années qui suivent l'arrêt de l'utilisation du COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supplémentaire de diagnostics de cancer du sein chez les utilisatrices d'un COC ou les femmes qui ont utilisé récemment un COC est faible par rapport au risque de cancer du sein sur toute la durée de vie. Ces études ne fournissent aucune preuve de relation de cause à effet. Le schéma de risque accru observé pourrait être la conséquence d'un diagnostic plus précoce des cancers du sein chez les utilisatrices d'un COC, des effets biologiques des COC ou d'une association des deux. On observe une tendance selon laquelle les cas de cancer du sein diagnostiqués chez des femmes qui ont utilisé à un moment donné un COC se trouvent à un stade clinique moins avancé que les cancers diagnostiqués chez des femmes n'ayant jamais utilisé de COC.

On a décrit chez les utilisatrices de COC de rares cas de tumeurs hépatiques bénignes et des cas encore plus rares de tumeurs hépatiques malignes. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont engendré une hémorragie abdominale représentant un danger pour le pronostic vital. Une tumeur hépatique doit être envisagée lors du diagnostic différentiel chez les femmes qui utilisent un COC en cas de douleur

intense dans le haut de l'abdomen, d'hypertrophie du foie ou de phénomènes susceptibles d'indiquer une hémorragie abdominale.

Méningiome

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de cyprotérone, principalement à des doses élevées de 25 mg et plus et sur une durée prolongée (voir rubrique 5.1). Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient, tout traitement contenant de la cyprotérone, y compris Daphne, doit être interrompu par mesure de précaution.

Autres situations

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycémie ou avec des antécédents familiaux positifs d'hypertriglycémie, l'utilisation de COC peut engendrer un risque accru de pancréatite.

Bien que l'on décrive chez de nombreuses femmes qui utilisent un COC ou Daphne une élévation limitée de la tension artérielle, les élévations de la tension artérielle cliniquement significatives sont rares. Si toutefois une hypertension cliniquement significative et persistante se développe au cours de l'utilisation d'un COC, il est alors prudent que le médecin supprime le COC et traite l'hypertension. Dans la mesure où cela est considéré comme justifié, on peut reprendre le COC si le traitement antihypertenseur permet de rétablir des valeurs normales de la tension artérielle.

Les affections suivantes ont été décrites tant pendant la grossesse qu'au cours de l'utilisation d'un COC, mais il n'existe pas de preuve définitive de l'existence d'une relation avec l'utilisation de COC: ictère et/ou prurit associé à de la cholestase; formation de calculs biliaires; porphyrie; lupus érythémateux systémique; syndrome urémique hémolytique; chorée de Sydenham; herpès gestationnel; perte d'audition associée à de l'otosclérose. Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes de l'angioœdème héréditaire et acquis. Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'interruption de l'utilisation d'un COC jusqu'à normalisation des paramètres de la fonction hépatique. La réapparition d'un ictère cholestatique après un premier épisode au cours d'une grossesse ou lors d'utilisation antérieure de stéroïdes sexuels nécessite l'arrêt de l'utilisation du COC.

Bien que les COC puissent exercer un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, il n'existe aucune preuve de la nécessité d'une modification du schéma thérapeutique chez les patientes diabétiques qui utilisent un COC faiblement dosé (contenant <0,05 mg d'éthinylestradiol). Les patientes diabétiques nécessitent cependant un suivi attentif lors de l'utilisation de COC.

La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse ont été mises en relation avec l'utilisation de COC. Du chloasma peut occasionnellement survenir, surtout chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes prédisposées au chloasma doivent éviter de s'exposer à la lumière solaire ou aux rayons ultraviolets pendant qu'elles utilisent un 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.

Si, chez les femmes souffrant d'hirsutisme, les symptômes sont apparus récemment ou se sont manifestement aggravés, on doit alors en élucider la cause (tumeur productrice d'androgènes, déficience enzymatique surrénalienne) par le biais d'un diagnostic différentiel.

Examens médicaux et contrôles

Avant de commencer à prendre Daphne ou avant de recommencer à l'utiliser, il convient de recueillir une anamnèse complète et de procéder à un examen clinique approfondi, en regard des contre-

indications (voir rubrique 4.3) et des mises en garde et ces examens doivent être régulièrement répétés. Des examens médicaux réguliers sont également importants dans la mesure où des contre-indications (par ex. une attaque ischémique transitoire, etc.) ou des facteurs de risque (par ex. antécédents familiaux de thrombose veineuse ou artérielle) peuvent apparaître pour la première fois au cours de l'utilisation de Daphne. La fréquence et la nature des examens doivent se conformer aux directives pratiques existantes et être adaptées individuellement à chaque femme, mais on accordera généralement une attention toute particulière à la tension artérielle et aux organes mammaires, abdominaux et pelviens, y compris à la cytologie cervicale.

Il convient d'avertir les utilisatrices de ce que des préparations comme Daphne ne les protègent pas contre les infections par le VIH (SIDA) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles.

Réduction de la fiabilité

L'effet anticonceptionnel de Daphne peut se trouver réduit, par exemple, en cas d'oubli de comprimés, de problèmes gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) ou d'utilisation simultanée d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Moins bon contrôle du cycle

Les combinaisons œstrogènes/progestatifs peuvent provoquer des pertes de sang irrégulières (spotting ou saignements intermittents), surtout au cours des premiers mois d'utilisation. Dès lors, une évaluation d'éventuelles pertes de sang irrégulières ne se justifie qu'après une période d'adaptation d'environ trois cycles.

Si les pertes de sang irrégulières persistent ou apparaissent après des cycles précédents réguliers, il convient d'envisager des causes non hormonales et des mesures diagnostiques adéquates sont indiquées afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Cela peut nécessiter un curetage.

Chez certaines femmes, il peut arriver qu'aucune hémorragie de privation ne se produise au cours de l'intervalle sans comprimés. Si Daphne a été pris conformément aux indications de la rubrique 4.2, il est peu vraisemblable que la femme soit enceinte. Si par contre Daphne n'a pas été pris conformément à ces indications au cours de la période qui précède une première absence d'hémorragie de privation ou au bout de deux absences successives d'hémorragie de privation, il convient d'exclure une grossesse avant de poursuivre l'utilisation de Daphne.

Daphne contient du lactose

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

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

Interactions

Les interactions entre les combinaisons œstrogènes/progestatifs telles que Daphne et d'autres médicaments peuvent provoquer des hémorragies de privation et / ou un échec contraceptif. Les interactions suivantes sont décrites dans la littérature:

- *Métabolisme hépatique*: des interactions peuvent se produire avec des médicaments qui induisent les enzymes microsomiales, ce qui peut se traduire par une augmentation de la clairance des hormones sexuelles (par ex. phénytoïne, barbituriques, primidone, carbamazépine, rifampicine, et peut-être également oxcarbazépine, topiramate, felbamate, griséofulvine et produits contenant du millepertuis).

Il a également été dit que les inhibiteurs de la protéase du VIH (par ex. le ritonavir) et les inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse (par ex. la névirapine) et leurs associations pourraient affecter le métabolisme hépatique.

Les femmes sous traitement par l'un de ces médicaments doivent utiliser temporairement une méthode par barrière en plus de Daphne ou choisir une autre méthode contraceptive. Avec les médicaments qui induisent les enzymes microsomales, il est nécessaire d'utiliser temporairement une méthode par barrière pendant toute la durée de l'administration concomitante du médicament concerné et pendant 28 jours après l'arrêt du traitement.

Les combinaisons œstrogènes/progestatifs telles que Daphne peuvent influencer le métabolisme de certains autres médicaments. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires sont susceptibles soit d'augmenter (par ex. cyclosporine), soit de diminuer (par ex. lamotrigine).

Remarque: il est nécessaire de consulter les informations médicales des médicaments concomitants afin d'identifier les interactions potentielles.

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

Analyses de laboratoire

L'utilisation de combinaisons œstrogènes/progestatifs telles que Daphne peut influencer les résultats de certaines analyses de laboratoire, notamment les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques de certaines protéines (de transport), par ex. la globuline de liaison des corticostéroïdes et les fractions lipidiques/lipoprotéiques, les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de la coagulation du sang et de la fibrinolyse. En général, ces altérations demeurent dans les limites de la plage des valeurs normales du laboratoire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Avant le début de la prise, il faut exclure une grossesse.

Des essais chez l'animal ont montré que l'acétate de cyprotérone peut donner lieu à des phénomènes de féminisation chez les fœtus de sexe masculin. On ne sait pas si ces résultats sont transposables à l'homme. Lors de la prise de Daphne au cours de la phase de différenciation des organes génitaux hormonosensibles (environ du 45^e ou 90^e jour après la conception), la possibilité d'une féminisation de fœtus masculins doit cependant être prise en considération. Pour cette raison, la prise de Daphne est contre-indiquée au cours de la grossesse.

Lorsqu'une grossesse est présumée, il faut arrêter le traitement immédiatement. La prise ne peut être poursuivie qu'après exclusion d'une grossesse.

Allaitement

L'acétate de cyprotérone passe pour une faible fraction dans le lait maternel.

Des effets néfastes sur les nourrissons masculins sont certes extrêmement peu probables, mais on ne peut pas les exclure avec certitude. Pour cette raison, la prise de Daphne au cours de l'allaitement est contre-indiquée.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus sévères associés à l'utilisation de COC sont repris à la rubrique 4.4. Il existe une augmentation du risque thromboembolique chez toutes les femmes utilisant Daphne (voir rubrique 4.4). Les autres effets indésirables qui ont été décrits chez les utilisatrices de Daphne, mais pour lesquels la relation n'a pu être ni confirmée, ni infirmée, sont*:

Classes de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100)	Peu fréquent (≥ 1/1000 et < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 et < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections vasculaires			événement thromboembolique	élévation de la tension artérielle
Affections oculaires			intolérance aux lentilles de contact	
Affections gastro-intestinales	nausées, douleur abdominale	vomissements, diarrhée		
Affections du système immunitaire			hypersensibilité	exacerbation des symptômes de l'angioœdème héréditaire et acquis
Investigations	prise de poids		perte de poids	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		rétention liquidienne		
Affections du système nerveux	maux de tête	migraine		
Affections psychiatriques	humeur dépressive, sautes d'humeur	diminution de la libido	augmentation de la libido	
Affections des organes de reproduction et du sein	douleur au niveau des seins, sensibilité des seins	hypertrophie mammaire	pertes vaginales, écoulement mammaire	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		éruption cutanée, urticaire	érythème noueux, érythème multiforme	

*Le tableau reprend les termes MedDRA les mieux adaptés (version 7.0) pour décrire un effet indésirable particulier. Les synonymes ou affections apparentées ne sont pas repris dans la liste mais doivent également être pris en compte.

Les effets indésirables graves suivants, décrits en rubrique 4.4, ont été signalés chez des femmes utilisant Daphne:

- Événements thromboemboliques veineux
- Événements thromboemboliques artériels

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

En Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifieruneffectindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be

En Luxembourg : la Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél: (+352) 2478 5592

E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9. Surdosage

En raison du profil d'action pharmacologique et toxicologique expérimental du produit, il ne faut pas s'attendre à des phénomènes d'intoxication en cas de surdosage aigu (ingestion perorale intentionnelle ou fortuite des grandes quantités du contenu d'un emballage). Des communications concernant des cas d'intoxication chez l'homme font défaut. Il n'y a donc pas de recommandations particulières relatives à des mesures thérapeutiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: association anti-androgène d'hormones sexuelles.

Code ATC: G03HB01 cyprotérone et œstrogènes

En raison de l'inhibition compétitive des androgènes au niveau des organes cibles par l'acétate de cyprotérone, on assiste à une régression progressive de l'hyperandrogénie, indépendamment du fait que le trouble ait pour cause des taux d'androgènes élevés ou une sensibilité périphérique augmentée. La diminution de la concentration en androgènes donne lieu à un effet thérapeutique complémentaire. On assiste à une influence favorable sur la fonction sébacée augmentée en cas d'acné et de séborrhée de même que sur les formes légères d'alopécie androgénique et d'une pilosité pathologique en cas d'hirsutisme.

Outre l'effet anti-androgène mentionné, l'acétate de cyprotérone possède également un effet gestagène marqué. La prise d'acétate de cyprotérone et d'éthinylestradiol inhibe la fonction ovarienne, suite à l'inhibition de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires. En outre, suite à des modifications morphologiques et enzymatiques, l'endomètre offre des conditions extrêmement défavorables à une nidation. De plus, l'ascension des spermatozoïdes est perturbée par des modifications de la sécrétion cervicale. Pris selon la prescription, il en résulte une action contraceptive. Pendant la période sans traitement, une hémorragie de privation apparaît.

Méningiome

Sur la base des résultats d'une étude épidémiologique française de cohorte, une association, dépendante de la dose cumulée, entre l'acétate de cyprotérone et le risque de méningiome a été observée. Cette étude s'est appuyée sur les données de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) et a inclus une population de 253 777 femmes utilisatrices de comprimés de cyprotérone à 50 mg - 100 mg. L'incidence des méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie a été comparée entre les femmes exposées à l'acétate de cyprotérone à forte dose (dose cumulée ≥ 3 g) et les femmes faiblement exposées à l'acétate de cyprotérone (dose cumulée < 3 g). Une relation entre la dose cumulée et le niveau de risque a été mise en évidence.

Dose cumulée d'acétate de cyprotérone	Taux d'incidence (en patient-années)	HR _{ajusté} (IC à 95%) ^a
Faiblement exposé (<3 g)	4,5/100 000	Réf.
Exposé à ≥3 g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 à 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 à 60 g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
Plus de 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

^a Ajusté en fonction de l'âge comme variable dépendante du temps et des œstrogènes à l'inclusion

Une dose cumulée de 12 g peut correspondre, par exemple, à un an de traitement à 50 mg/jour pendant 20 jours chaque mois.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les deux principes actifs sont entièrement résorbés par voie orale. Les taux plasmatiques maximaux sont atteints dans la plage de 30 minutes à 3 heures.

Distribution

Après le maximum, l'évolution de la concentration est caractérisée par une réduction en deux phases avec des temps de demi-vie d'environ 1 heure et de 2 à 3 jours pour l'acétate de cyprotérone et de 1 à 2 heures et d'environ 1 jour pour l'éthinylestradiol.

En raison du temps de demi-vie plasmatique environ deux fois plus long que pour les autres progestatifs, la prise d'acétate de cyprotérone réitérée chaque jour permet d'obtenir un taux stable en principe actif, qui n'est pas trop influencé par la dose journalière.

Élimination

Les deux stéroïdes sont essentiellement excrétés comme métabolites: l'acétate de cyprotérone par les reins (30 %) et le foie (70 %) avec un temps de demi-vie de deux jours, l'éthinylestradiol pour 40 % avec l'urine et pour 60 % avec les selles avec un temps de demi-vie d'un jour.

Environ 0,2 % de la dose de gestagène et environ 0,02 % de la dose d'oestrogène peuvent passer du lait maternel chez le nourrisson.

En administration orale, l'acétate de cyprotérone est entièrement biodisponible, l'éthinylestradiol en moyenne pour 40 %.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des tests de génotoxicité reconnus effectués avec l'acétate de cyprotérone, étaient négatifs. Dans d'autres tests, effectués sur des hépatocytes de rats et des singes ainsi que sur des cellules hépatiques humaines fraîchement isolées, il est apparu que l'acétate de cyprotérone peut former des adduits à l'ADN (et induire une activité accrue des mécanismes réparateurs de l'ADN). La formation d'adduits à l'ADN se produit à des doses comparables à la posologie recommandée. Une augmentation de l'altération hépatique focale, éventuellement pré-néoplasique, a été observée in vivo, accompagnée d'une modification de l'activité enzymatique chez des rats femelles. Les implications cliniques de ces observations restent provisoirement encore incertaines.

Actuellement, l'expérience clinique n'indique pas d'incidence accrue de tumeurs hépatiques chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

- Lactose monohydrate
- Povidone

- Carboxyméthylamidon sodique A
- Silice colloïdale anhydre
- Oxyde d'aluminium colloïdal
- Stéarate de magnésium
- Opadry II OY-L-32901 jaune
 - Lactose monohydrate
 - HPMC 2910 / Hypromellose 15 cP (E464)
 - Dioxyde de titane (E171)
 - Macrogol / PEG 4000
 - Oxyde de fer jaune (E172)
 - Oxyde de fer noir (E172)
 - Oxyde de fer rouge (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

5 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1x 21, 3x 21, 6x 21, 13x 21 comprimés enrobés en emballage-calendrier (PVC/Aluminium plaquette).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

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

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

Ceres Pharma SA
Kortrijksesteenweg 1091 bus B
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE263751

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

Date de première autorisation: 28 Juin 2004

Date de dernier renouvellement: 28 Juin 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 11/2022