

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Drosexif 0,02 mg/3 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

24 comprimés pelliculés roses (Comprimés actifs):

Chaque comprimé pelliculé contient 0,020 mg d'éthinylestradiol et 3 mg de drospirénone.

Excipient à effet notoire: lactose monohydrate 44 mg

4 comprimés pelliculés placebos (comprimés inactifs) blancs:

Le comprimé ne contient pas de substance active.

Excipient à effet notoire: lactose monohydrate 89,5 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Le comprimé actif est un comprimé rose, rond, avec un diamètre de 5,7 mm.

Le comprimé placebo est un comprimé blanc, rond, avec un diamètre de 5,7 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

Voie orale

Comment prendre Drosexif?

Les comprimés doivent être pris chaque jour environ au même moment, avec un peu de liquide si nécessaire, en respectant l'ordre indiqué sur la plaquette. La prise des comprimés doit se faire de façon continue. Prendre un comprimé chaque jour pendant 28 jours consécutifs. Commencer la plaquette suivante le jour suivant la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Une hémorragie de privation débute généralement 2 ou 3 jours après avoir commencé à prendre les comprimés placebos (dernière rangée) et il est possible qu'elle ne soit pas terminée au moment d'entamer la plaquette suivante.

Comment commencer Drosexif ?

- Absence de contraception hormonale antérieure (le mois précédent) :

La prise des comprimés doit commencer le 1er jour du cycle, c'est-à-dire le premier jour des règles.

- Relais d'une méthode contraceptive hormonale combinée (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou patch transdermique)

Prendre le 1er comprimé de Drosexif de préférence le jour qui suit la prise du dernier comprimé actif (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 patch transdermique, prendre le 1er comprimé de Drosexif de préférence le jour du retrait et au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.

- Relais d'une contraception progestative seule (pilule progestative seule, forme injectable, implant) ou par un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif :

La femme peut changer à tout moment du cycle d'une pilule progestative seule (d'un implant ou d'un système intra-utérin (SIU) le jour du retrait, d'une forme injectable lors de l'échéance de la prochaine injection) mais dans tous ces cas il sera recommandé aux femmes une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de prise de Drosexif.

- Après une interruption de grossesse au cours du premier trimestre :

Il est possible de commencer une contraception immédiatement chez ces femmes. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception complémentaire.

- Après un accouchement ou une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre :

Il sera conseillé aux femmes de ne commencer une contraception qu'après 21 à 28 jours. Si cette contraception est démarrée plus tardivement, il leur sera recommandé d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de la prise du COC ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement, voir rubrique 4.6.

Conduite à tenir en cas de comprimés oubliés

L'oubli des 4 comprimés blancs de la dernière rangée de la plaquette correspond à l'oubli de comprimés placebos et n'a donc pas de réelle importance. Cependant, les comprimés oubliés doivent être jetés pour éviter toute prolongation non intentionnelle de la période sous placebo.

Les conseils suivants s'appliquent uniquement **en cas d'oubli de comprimés actifs**.

Un retard de **moins de 24 heures** dans la prise d'un comprimé ne modifie pas l'efficacité contraceptive. Il sera conseillé aux femmes de prendre le comprimé oublié dès que cet oubli est constaté ; la prise des comprimés suivants s'effectuant à l'heure habituelle.

Si le retard est **supérieur à 24 heures**, la sécurité contraceptive peut être diminuée. En cas d'oubli de comprimés, les deux règles suivantes doivent être connues car nécessaires pour choisir la conduite à tenir :

1. La fenêtre thérapeutique recommandée sans prise d'hormones est de 4 jours, la prise de comprimés ne doit jamais être interrompue plus de 7 jours ;
2. Sept jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaires afin d'obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

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

- Jours 1 à 7

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

- Jours 8 à 14

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

- Jours 15 à 24

Le risque de moindre fiabilité est important en raison de la proximité de la période de prise des comprimés placebos. Il est cependant possible d'éviter la diminution de l'effet contraceptif en ajustant comme suit le schéma de prise des comprimés. En se conformant à l'une des deux options suivantes, il n'est donc pas nécessaire de recourir à des précautions contraceptives supplémentaires, à condition que la femme ait correctement pris tous ses comprimés au cours des 7 jours qui précèdent le premier comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, elle devra se conformer à la première de ces deux options et il lui faudra également recourir à des précautions contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours qui suivent.

1. La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en rend compte, même si cela implique de prendre deux comprimés simultanément. Elle continuera ensuite à prendre ses comprimés à l'heure habituelle jusqu'à avoir pris tous les comprimés actifs. Elle éliminera les 4 comprimés placebos de la dernière rangée. Elle débutera ensuite immédiatement la plaquette suivante. Une hémorragie de privation est peu probable avant la fin de la prise des comprimés actifs de la seconde plaquette, mais des saignements diffus « spotting » ou une métrorragie peuvent survenir les jours de prise des comprimés.
2. On peut également conseiller à la femme d'interrompre la prise des comprimés actifs de la plaquette en cours. Elle devra alors prendre les comprimés placebos de la dernière rangée pendant un maximum de 4 jours, y compris les jours d'oubli de comprimés, puis entamer la plaquette suivante.

Chez une femme ayant oublié de prendre un (des) comprimé(s), l'absence d'hémorragie de privation durant la prise des comprimés placebos devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (tels que vomissements et de 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, la femme doit prendre un nouveau comprimé (de remplacement) dès que possible. Ce 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 « Conduite à tenir 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.

Comment retarder une hémorragie de privation

Pour retarder ses menstruations, la femme doit entamer une nouvelle plaquette de Droeffik sans prendre les comprimés placebos de la plaquette en cours. Cette prolongation peut se poursuivre aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette. Au cours de cette période, il est possible que la femme présente une métrorragie ou des saignements diffus. Elle reprendra ensuite le schéma normal de prise de Yaz à la fin de la période de prise des comprimés placebos.

Pour décaler ses menstruations à un autre jour de la semaine qu'avec son schéma actuel, on peut conseiller à la femme de raccourcir la prochaine période de prise des comprimés placebos du nombre de jours souhaité. Plus cette période est raccourcie, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et de métrorragie ou de saignements diffus au cours de la plaquette suivante augmente (exactement comme lorsque l'on cherche à retarder les menstruations).

Informations supplémentaires concernant les populations particulières

Population pédiatrique

Droeffik est indiqué uniquement après l'apparition des règles chez la jeune fille.

Personnes âgées

Droeffik n'est pas indiqué après la ménopause.

Patientes souffrant d'insuffisance hépatique

Droeffik est contre-indiqué chez les femmes présentant une maladie hépatique sévère. Voir aussi rubriques 4.3 et 5.2.

Patientes souffrant d'insuffisance rénale

Droeffik est contre-indiqué chez les femmes présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale aiguë. Voir aussi rubriques 4.3 et 5.2.

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs oraux combinés (COC) ne doivent pas être utilisés en présence de l'une des affections mentionnées ci-dessous. Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois au cours de l'utilisation de COC, il faut immédiatement interrompre le médicament.

- 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.
- Antécédent de migraine accompagnée de symptômes neurologiques focaux.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Droeffik est contre-indiqué pour une utilisation concomitante avec les médicaments contenant de l'ombitasvir / du paritaprèvir / ritonavir et dasabuvir, ou les médicaments contenant du glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (voir rubrique 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 Droeffik 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 Droeffik doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Dans le cas d'une TEV ou TEA suspectée ou confirmée, la prise de CHC doit être interrompue. En cas d'instauration d'un traitement anticoagulant, une autre méthode de contraception adéquate doit être utilisée 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 Droeffik, 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 Droeffik, 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.**

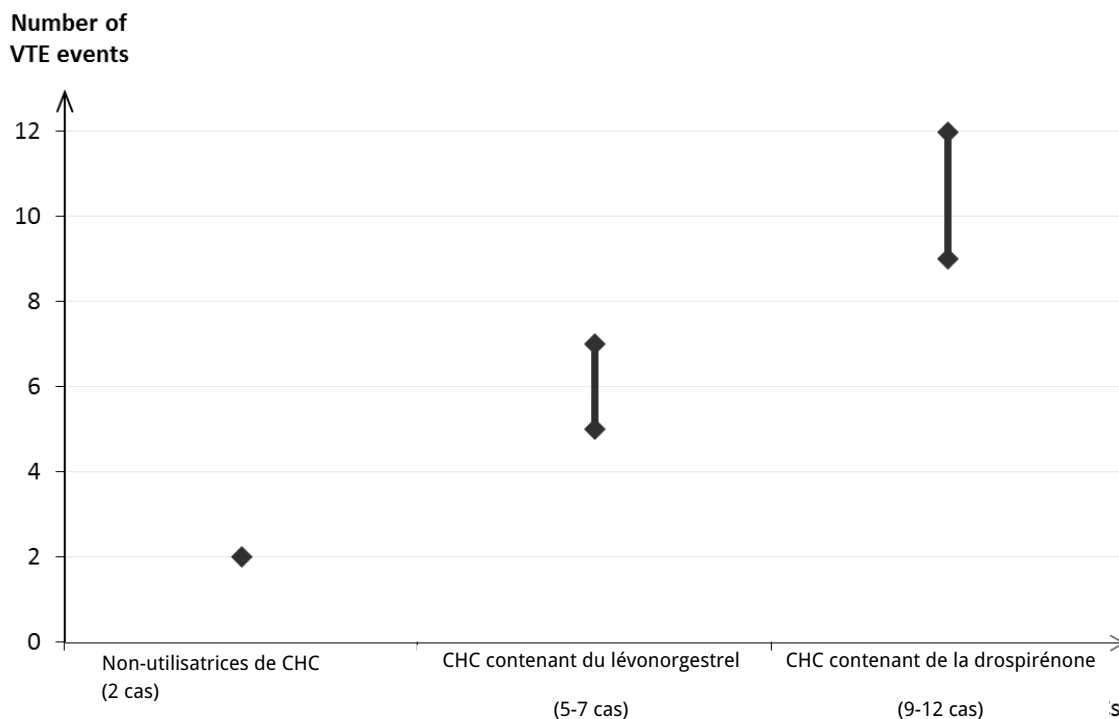
Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime¹ que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant de la drospirénone, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6² chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.

Dans les 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.

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, p. 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).

Droeffik 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).

¹ Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données des études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés aux différents CHC en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.

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

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque.

à 30 kg/m ²)	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 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	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre la prise de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Droseffik n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Âge	En particulier au-delà de 35 ans

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

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

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

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

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

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

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

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

Tableau : Facteurs de risque de TEA

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

Symptômes de TEA

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

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

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

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

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

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

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 à des facteurs de confusion (tels que le 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 ou 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 n'ayant jamais 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 intraabdominales menaçant le pronostic vital. Le diagnostic différentiel doit envisager une tumeur hépatique en cas de douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, d'hypertrophie du foie ou de signes d'hémorragie intraabdominale chez des femmes sous COC.

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

Autres pathologies

Le composant progestatif de Droseffik 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 la 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 qu'une légère augmentation de la pression artérielle ait été rapportée chez de nombreuses femmes sous COC, les élévations cliniquement significatives sont rares. Une interruption immédiate de la contraception orale n'est justifiée que dans ces rares cas. Si, au cours de l'utilisation de COC en présence d'une hypertension artérielle préexistante, les valeurs tensionnelles restent constamment élevées ou si une hypertension artérielle significative ne réagit pas suffisamment à un traitement antihypertenseur, il faut interrompre le COC. Si on le considère comme approprié, on peut reprendre l'utilisation de 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 de COC, sans qu'aucun lien de causalité n'ait été établi avec l'utilisation de 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 œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber les symptômes d'œdème de Quincke héréditaire ou acquis.

Des troubles fonctionnels hépatiques aigus ou chroniques peuvent nécessiter l'arrêt de l'utilisation de 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 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.

Chaque comprimé rose de ce médicament contient 44 mg de lactose monohydrate et chaque comprimé blanc en contient 89,5 mg de lactose anhydre. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou les patients présentant un syndrome de malabsorption rare du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Chaque comprimé rose de ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, ce qui signifie qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Droeffik, 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 [nom de spécialité] comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité

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

Altération du contrôle du cycle

Des saignements irréguliers (spotting ou hémorragies de rupture) 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 doivent être pratiqués 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 l'intervalle placebo. 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 sur les médicaments concomitants pour identifier les interactions potentielles.

- Effets d'autres médicaments sur Droeffik :

Des interactions peuvent se produire avec des médicaments inducteurs d'enzymes microsomales, ce qui peut conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et peut induire des hémorragies inter menstruelles et/ou conduire à l'échec de la contraception.

Conduite à tenir :

L'induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. En général, l'induction enzymatique maximale est observée après quelques semaines de traitement. Elle peut se prolonger encore 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Traitement de courte durée

Les femmes traitées par des médicaments inducteurs enzymatiques doivent temporairement avoir recours à une méthode de contraception mécanique ou à une méthode de contraception complémentaire à la prise de COC. La méthode de contraception mécanique doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours suivant son arrêt. Si le traitement se poursuit alors qu'il n'y a plus de comprimés actifs dans la boîte du COC, les comprimés placebo doivent être mis au rebut et une nouvelle boîte de COC doit être entamée immédiatement.

Traitement de longue durée

Pour les femmes suivant un traitement par des substances actives inductrices d'enzymes hépatiques, il est recommandé de recourir à une autre méthode fiable de contraception, non hormonale. Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance des COC (diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux due à l'induction enzymatique), par exemple :

barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine et les médicaments du VIH ritonavir, névirapine et éfavirenz, et potentiellement également felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate et les produits contenant du millepertuis (*hypericum perforatum*).

Substances ayant des effets variables sur la clairance des contraceptifs oraux :

En cas de co-administration avec des contraceptifs oraux, de nombreuses associations d'inhibiteurs de protéase VIH et d'inhibiteurs non nucléosides de la transcriptase inverse, incluant les associations des inhibiteurs VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des estrogènes et des progestatifs. L'effet net de ces modifications peut être cliniquement décelable dans certains cas.

Par conséquent, les informations de prescription de médicaments VIH/VHC doivent être consultées pour identifier des interactions potentielles et les recommandations correspondantes. En cas de doute, les femmes traitées par un inhibiteur non nucléoside de la transcriptase inverse ou un inhibiteur de la protéase doivent avoir recours à une méthode de contraception barrière complémentaire.

Substances diminuant la clairance des contraceptifs oraux (inhibiteurs enzymatiques) :

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

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques des estrogènes ou des progestatifs, ou des deux.

Dans une étude à doses multiples avec une association drospirénone (3 mg/jour) / éthinylestradiol (0,02 mg/jour), la co-administration de kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4, pendant 10 jours a augmenté l'ASC (0-24 h) de drospirénone et d'éthinylestradiol de 2,7 fois et de 1,4 fois respectivement.

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

- Effets de Droeffik sur d'autres médicaments :

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

Des études d'interaction in vivo chez des femmes volontaires avec l'oméprazole, la simvastatine et le midazolam comme substrat marqueur, ont montré qu'une interaction cliniquement pertinente de la drospirénone à des doses de 3 mg avec le métabolisme d'autres médicaments médié par le cytochrome P450 est peu probable.

Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2 conduisant à une augmentation faible (par exemple, la théophylline) ou modérée (par exemple, la tizanidine) de leur concentration plasmatique.

- Interactions pharmacodynamiques

Au cours d'essais cliniques menés auprès de patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et qui portaient sur des médicaments contenant de l'ombitasvir / du paritaprévir / ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, des élévations des transaminases (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de normale (LSN) sont survenues significativement plus fréquemment chez les femmes prenant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). En outre, chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, des élévations des taux d'ALAT ont été observées chez les femmes prenant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir section 4.3). Par conséquent, les utilisateurs de Droeffik doivent passer à une autre méthode de traitement contraceptif (par exemple, contraception avec progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant commencer le traitement avec cette association médicamenteuse. Le traitement par Droeffik peut être repris deux semaines après la fin du traitement avec cette association médicamenteuse.

Chez les patientes ne souffrant pas d'insuffisance rénale, l'association de drospirénone avec un IEC ou un AINS n'a pas montré d'effet significatif sur la kaliémie. Néanmoins, la prise concomitante de Droeffik avec des 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 aussi la rubrique 4.4.

- Autres formes d'interactions
- Examens biologiques :

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut modifier les résultats de certains examens de laboratoire, dont les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques des protéines (de transport) (p. ex. de la transcortine (corticostéroïd-binding globulin) et des fractions lipidiques / lipoprotéiniques), les paramètres du métabolisme glucidique et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications demeurent généralement dans les limites de la normale pour le laboratoire. En raison de sa légère activité anti-minéralocorticoïde, la drospirénone induit un accroissement de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Droeffik n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Si une grossesse survient sous Droeffik, son utilisation devra être immédiatement arrêtée. 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 Droseffik pendant la grossesse sont trop limitées pour permettre de formuler des conclusions sur les effets délétères de Droseffik 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.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Droseffik (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 de 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

Droseffik est indiqué pour éviter la survenue d'une grossesse. Pour des informations sur le retour à la fertilité, voir section 5.1.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. On n'a observé aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines chez les utilisatrices de COC.

4.8 Effets indésirables

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de Droseffik.

Le tableau ci-dessous reprend les réactions indésirables par classes de systèmes d'organes MedDRA. Les fréquences sont basées sur les données des essais cliniques. Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une réaction et ses synonymes et conditions associées.

Réactions indésirables vis-à-vis du médicament ayant été associées à l'utilisation de Droseffik en tant que contraceptif oral ou pour le traitement de l'acné vulgaire modérée selon les classes de systèmes d'organes MedDRA et les termes MedDRA

Classes de système d'organes (MedDRA version 9.1)	Fréquent ≥1/100, <1/10	Peu fréquent ≥1/1 000, <1/100	Rare ≥1/10 000, <1/1 000	fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			Candidose	
Affections			Anémie	

hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytémie	
Affections du système immunitaire			Réaction allergique	Hypersensibilité Exacerbation des symptômes d'œdème de Quincke héréditaire ou acquis
Affections endocriniennes			Troubles endocriniens	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Augmentation de l'appétit Anorexie Hyperkaliémie Hyponatrémie	
Affections psychiatriques	Labilité émotionnelle	Dépression Diminution de la libido Nervosité Somnolence	Anorgasmie Insomnie	
Affections du système nerveux	Maux de tête	Etourdissements Paresthésies	Vertiges Tremblements	
Affections oculaires			Conjonctivite Sécheresse oculaire Troubles de la vue	
Affections cardiaques			Tachycardie	
Affections vasculaires		Migraine Varices Hypertension	Phlébites Troubles vasculaires Epistaxis Syncopes Thrombo-embolie veineuse (TEV) Embolie pulmonaire [EP]	
Affections gastrointestinales	Nausées	Douleurs abdominales Vomissements Dyspepsie Flatulence Gastrite Diarrhée	Distension abdominale Troubles gastro-intestinaux Réplétion gastro-intestinale Hernies hiatales Candidose buccale Constipation Sécheresse buccale	
Affections hépatobiliaires			Douleurs biliaires Cholécystites	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné Prurit Éruption cutanée	Chloasma Eczéma Alopécie	Erythème polymorphe

			Dermatite acnéiforme Sécheresse de la peau Erythème noueux Hypertrichose Troubles cutanés Vergetures Dermatite de contact Dermatite photosensible Nodules cutanés	
Affections musculosquelettiques et systémiques		Douleur au niveau de la nuque Douleur dans les extrémités Crampes musculaires		
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur mammaire Métrorragie* Aménorrhée	Candidose vaginale Douleur pelvienne Augmentation du volume mammaire Sein fibrokystique Hémorragie utérine / vaginale* Pertes génitales Bouffées de chaleur Vaginite Troubles menstruels Dysménorrhée Hypoménorrhée Ménorragie Sécheresse vaginale Frottis cervical douteux Augmentation du libido	Dyspareunie Vulvovaginites Saignements postcoïtaux Hémorragies de privation Kystes mammaires Hyperplasies mammaires Néoplasies mammaires Polypes cervicaux Atrophie de l'endomètre Kystes ovariens Augmentation du volume de l'utérus	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie Sudation excessive Œdèmes (œdème généralisé, œdèmes périphériques, œdème facial)	Malaise	
Investigations		Prise de poids	Perte de poids	

* les saignements irréguliers disparaissent généralement avec la poursuite du traitement

Description de certains effets indésirables particuliers

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique 4.4.

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

- Affections thromboemboliques veineuses,

- Affections thromboemboliques artérielles,
- Hypertension,
- Tumeurs hépatiques,
- Apparition ou aggravation d'affections pour lesquelles l'association avec l'utilisation de COC n'est pas prouvée de manière univoque: maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, migraine, endométriose, myomes utérins, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique ;
- Chloasma,
- Des troubles aigus et chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt de l'utilisation du COC jusqu'à la normalisation des paramètres de la fonction hépatique.
- Chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'angio-œdème.

La fréquence de diagnostic de cancer du sein est très légèrement accrue chez les utilisatrices de COC. Comme le cancer du sein survient rarement 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'information, voir les rubriques 4.3 et 4.4.

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 les systèmes nationaux de déclaration :

Belgique:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.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 Droseffik. L'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés montre que les symptômes suivants sont susceptibles d'apparaître dans un tel cas : nausées, vomissements et hémorragie de privation. Une hémorragie de privation peut se produire même chez des jeunes filles n'ayant pas encore leurs règles, si elles venaient à prendre par erreur ce médicament. Il n'existe pas d'antidotes et le traitement ultérieur doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Progestatifs et estrogènes, associations fixes.

code ATC : G03AA12

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% : 0,91)

L'effet contraceptif de Drosexif 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.

Dans une étude sur l'inhibition de l'ovulation pendant 3 cycles comparant l'administration sur 24 jours et sur 21 jours de l'association drospirénone 3 mg / éthinylestradiol 0,020 mg, le schéma thérapeutique de 24 jours a été associé à une plus grande suppression du développement folliculaire. Après l'introduction volontaire d'erreurs de posologie pendant le troisième cycle de traitement, une activité ovarienne incluant des ovulations accidentelles a été observée en plus grande proportion chez les femmes du schéma de 21 jours que chez les femmes du schéma de 24 jours. L'activité ovarienne est revenue aux niveaux d'avant le traitement pendant le cycle de post-traitement chez 91,8 % des femmes du schéma des 24 jours.

Drosexif est un contraceptif oral combiné comprenant l'éthinylestradiol et le progestatif drospirénone. Aux doses thérapeutiques, la drospirénone possède également des propriétés anti-androgéniques et légèrement antiminéralocorticoïdes. Elle n'a pas d'activité oestrogénique, glucocorticoïde ni anti-glucocorticoïde. La drospirénone possède donc un profil pharmacologique proche de celui de l'hormone naturelle, la progestérone.

Les études cliniques indiquent que la légère activité anti-minéralocorticoïde de Drosexif entraîne un léger effet anti-minéralocorticoïde.

Deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo ont été menées pour évaluer l'efficacité et la tolérance de Drosexif chez des femmes ayant une acné vulgaire modérée.

Après six mois de traitement, comparé au placebo, Drosexif 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 la demi-vie terminale étant de 31 heures. La drospirénone se lie à l'albumine sérique, mais pas à la globuline se liant aux hormones sexuelles (sex hormone binding globulin ou SHBG) ni à la transcortine (corticoid binding globulin ou CBG). 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 e 1,2 l/kg.

Biotransformation

La drospirénone subit un métabolisme intense après administration orale. Les principaux métabolites plasmatiques sont la drospirénone acide, formée par ouverture du noyau lactone, et le 3-sulfate de 4,5-dihydro-drospirénone, formés par réduction puis sulfatation. La drospirénone est également soumise à un métabolisme oxydatif catalysé par le CYP3A4.

In vitro, la drospirénone a montré sa capacité d'inhibition faible ou modérée des enzymes CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 du cytochrome P450

Elimination

La clairance métabolique sérique de la drospirénone est de 1,5 ou 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 3 en fonction du rapport entre la demi-vie terminale et l'intervalle entre deux prises.

Groupes particuliers de patients

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 (Cl_{cr} 30-50 ml/min) par rapport à celles des femmes ayant une fonction rénale normale. Le traitement par la drospirénone était également bien toléré par les femmes présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Le traitement par la 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) a diminué d'environ 50% chez les volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée par rapport à ceux qui présentaient une fonction hépatique normale. Cette diminution observée ne s'est pas traduite par une différence manifeste de la kaliémie. Même en présence de diabète et d'un traitement concomitant par la 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.

Éthinylestradiol

Absorption

Après administration orale, l'absorption de l'éthinylestradiol est rapide et complète. Les concentrations sériques maximales de 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 selon 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 un métabolisme important avec premiers passages intestinal et hépatique. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique mais il se forme une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés. Ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et de conjugués avec des glucuronides et des sulfates. La clairance métabolique de l'éthinylestradiol est d'environ 5 ml / min /kg.

In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible des enzymes CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2 ainsi qu'un inhibiteur irréversible des 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/fécal de 4:6. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour.

Conditions à l'état d'équilibre

Les concentrations à état d'équilibre sont atteintes au cours de la seconde partie d'un cycle de traitement et les taux sériques d'éthinylestradiol s'accumulent selon un facteur d'environ 2,0 à 2,3.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez l'animal de laboratoire, les effets de la drospirénone et de l'éthinylestradiol se limitent 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 considérés comme spécifiques de l'espèce. Aux expositions à des doses de drospirénone supérieures à celles administrées aux utilisatrices de Droeffik, des effets sur la différenciation sexuelle ont été observés chez les fœtus du rat mais pas du singe. Les études d'évaluation du risque environnemental ont montré que l'éthinylestradiol et la drospirénone posent un risque potentiel pour l'environnement aquatique (voir rubrique 6.6.).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés actifs (rose) :

- **Noyau du comprimé :**
 - lactose monohydraté
 - amidon prégélatinisé (de maïs)
 - povidone K-30 (E1201)
 - croscarmellose sodique
 - polysorbate 80
 - stéarate de magnésium (E572)

- **Pelliculage du comprimé :**
 - alcool polyvinylique
 - dioxyde de titane (E 171)
 - macrogol 3350
 - talc
 - oxyde de fer jaune (E 172)
 - oxyde de fer rouge (E 172)
 - oxyde de fer noir (E 172).

Comprimés placebos (blancs)

- **Noyau du comprimé :**
 - lactose anhydre
 - povidone (E1201)
 - stéarate de magnésium (E572)
- **Pelliculage du comprimé :**
 - alcool polyvinylique
 - dioxyde de titane (E 171)
 - macrogol 3350
 - talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 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

Plaquettes clair à légèrement opaque et d'un film en PVC-PVDC/ Aluminium. Chaque plaquette contient 24 comprimés pelliculés actifs et 4 comprimés placebo blancs.

Présentations:

1 x 28 comprimés pelliculés
3 x 28 comprimés pelliculés
6 x 28 comprimés pelliculés
13 x 28 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament peut poser 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

EFFIK Benelux NV/SA
Route de Lennik 451
1070 Anderlecht

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE428407

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

Date de première autorisation : 5 octobre 2012
Date de dernier renouvellement : 7 septembre 2017

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

Mise à jour du texte : 02/2025

Approbation du texte : 02/2025