

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Yadere 0,02 mg/3 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

24 comprimés pelliculés roses (comprimés actifs) :

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

Excipient à effet notoire : Lactose monohydraté 44 mg

4 comprimés pelliculés blancs placebos (inactifs) :

Le comprimé ne contient aucune substance active.

Excipient à effet notoire : Lactose 89,5 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Le comprimé actif est un comprimé pelliculé rose, rond, d'un diamètre de 5,7 mm.

Le comprimé placebo est un comprimé pelliculé blanc, rond, d'un diamètre de 5,7 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire Yadere doit tenir compte des facteurs de risque actuels de chaque femme, en particulier des facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), et du risque de TEV associé à Yadere comparé à celui lié à d'autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Comment prendre Yadere

Les comprimés doivent se prendre chaque jour plus ou moins à la même heure, si nécessaire avec un peu de liquide, selon l'ordre indiqué sur la plaquette. La prise des comprimés est continue. Prendre un comprimé par jour pendant 28 jours consécutifs. Débuter la plaquette suivante le jour suivant la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. L'hémorragie de privation débute généralement dans les 2 à 3 jours suivant le début de la prise des comprimés placebos (dernière rangée) et il est possible qu'elle ne soit pas terminée lorsque la patiente entame la plaquette suivante.

Comment débiter la prise de Yadere

- Aucune utilisation antérieure de contraceptifs hormonaux (au cours du mois précédent)

Débuter la prise des comprimés le premier jour du cycle naturel de la femme (c.-à-d. le premier jour des règles).

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

La femme doit débiter la prise de Yadere de préférence le jour suivant la prise du dernier comprimé actif (c.-à-d. le dernier comprimé contenant les substances actives) de son ancien COC, mais au plus tard le jour suivant l'intervalle habituel sans comprimés ou le jour suivant la prise du dernier comprimé placebo de son ancien COC. En cas d'utilisation d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, la femme doit débiter l'utilisation de Yadere de préférence le jour de l'enlèvement, mais au plus tard le jour où la prochaine application était prévue.

- Passage d'une préparation progestative non combinée (pilule, injection ou implant uniquement à base d'un progestatif) ou d'un système intra-utérin libérant un progestatif (SIU)

En cas d'utilisation antérieure d'une pilule uniquement à base d'un progestatif, la femme peut passer à un traitement par Yadere n'importe quel jour. En cas d'utilisation antérieure d'un implant ou d'un SIU, le passage doit s'effectuer le jour de l'enlèvement. En cas d'utilisation d'une forme injectable, il doit s'effectuer le jour où l'injection suivante devait avoir lieu. Néanmoins, dans tous ces cas, il est conseillé d'utiliser une méthode barrière supplémentaire pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.

- Après un avortement au cours du premier trimestre

La femme peut débiter immédiatement la prise de Yadere. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de prendre d'autres mesures contraceptives.

- Après un accouchement ou un avortement au cours du second trimestre

Conseiller à la femme de débiter la prise des comprimés 21 à 28 jours après l'accouchement ou l'avortement du second trimestre. Si la prise débute plus tard, conseiller à la femme d'utiliser une méthode barrière supplémentaire pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés. Cependant, si la femme a déjà eu un rapport sexuel, il faut exclure une grossesse avant de débiter l'utilisation du COC ou attendre la période menstruelle suivante.

Pour les femmes allaitantes – voir rubrique 4.6.

Procédure en cas d'oubli de comprimés

Il ne faut pas tenir compte des comprimés placebos de la dernière rangée (4^e) mais il faut les jeter afin d'éviter un allongement non intentionnel de la phase de prise des comprimés placebos. Les conseils suivants ne sont d'application qu'en cas d'**oubli de comprimés actifs** :

Si l'utilisatrice a oublié de prendre un comprimé depuis **moins de 24 heures**, la protection contraceptive n'est pas réduite. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle se rend compte de son oubli et prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle.

Si elle a oublié de prendre un comprimé depuis **plus de 24 heures**, la protection contraceptive peut être réduite. La procédure à suivre en cas d'oubli de comprimés repose sur les deux principes suivants :

1. L'intervalle recommandé de prise des comprimés sans hormones est de 4 jours, la prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. La prise ininterrompue des comprimés pendant 7 jours est nécessaire pour obtenir une suppression adéquate de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Par conséquent, les conseils suivants peuvent être appliqués en pratique clinique :

- Jours 1 à 7

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle se rend compte de son oubli, même si cela signifie qu'elle doit prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit alors la prise des comprimés suivants au moment habituel. De plus, elle doit ajouter une méthode barrière (telle que le port de préservatifs) pendant les 7 jours suivants. Si la femme a eu un rapport sexuel au cours des 7 jours précédant l'oubli du comprimé, il faut envisager la possibilité d'une grossesse. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et plus le moment de l'oubli est proche de la phase de prise des comprimés placebos, plus le risque de grossesse est élevé.

- Jours 8 à 14

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle se rend compte de son oubli, même si cela signifie qu'elle doit prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuivra ensuite la prise des comprimés suivants à l'heure habituelle. Pour autant que la femme ait pris correctement ses comprimés au cours des 7 jours précédant son premier oubli de comprimé, il n'est pas nécessaire d'ajouter une autre méthode contraceptive. En revanche, si elle a oublié plus d'un comprimé, il faut lui conseiller de prendre des précautions supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

- Jours 15 à 24

Le risque de réduction de la fiabilité contraceptive est imminent en raison de la proximité de la phase de prise des comprimés placebos. Néanmoins, il est encore possible de prévenir une réduction de

l'efficacité contraceptive en ajustant le schéma de prise des comprimés. Si l'on suit l'une ou l'autre des deux options suivantes, il est inutile de prendre des précautions contraceptives supplémentaires, pour autant que tous les comprimés aient été pris correctement au cours des 7 jours précédant le premier oubli de comprimé. Si ce n'est pas le cas, la femme doit suivre la première de ces deux options, tout en prenant des précautions contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle se rend compte de son oubli, même si cela signifie qu'elle doit prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuivra ensuite la prise des comprimés suivants à l'heure habituelle jusqu'à épuisement de tous les comprimés actifs. Les 4 comprimés placebos de la dernière rangée doivent être jetés. Il faut débiter immédiatement la plaquette suivante. L'utilisatrice n'aura probablement aucune hémorragie de privation jusqu'à la fin de la prise des comprimés actifs de la seconde plaquette, mais elle peut présenter des petites pertes de sang (*spotting*) ou des hémorragies intercurrentes 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 4 jours, en incluant les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, puis poursuivre le traitement avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié plusieurs comprimés et qu'aucune hémorragie de privation ne survient ensuite pendant la phase de prise des comprimés placebos, il faut envisager la possibilité d'une grossesse.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (p. ex. vomissements ou diarrhée), il est possible que l'absorption ne soit pas complète et que des mesures contraceptives supplémentaires doivent alors être prises. Si des vomissements surviennent dans les 3 à 4 heures suivant la prise d'un comprimé actif, prendre dès que possible un nouveau comprimé (de remplacement). Si possible, le nouveau comprimé doit se prendre dans les 24 heures suivant l'heure habituelle de prise du comprimé. Si plus de 24 heures se sont écoulées, il faut suivre les mêmes conseils qu'en cas d'oubli de comprimés - voir rubrique 4.2 « Procédure en cas d'oubli de comprimés ». Si la femme ne souhaite pas modifier son schéma normal de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette.

Comment postposer une hémorragie de privation

Pour retarder ses règles, la femme doit poursuivre la prise des comprimés de la plaquette suivante de Yadere sans prendre les comprimés placebos de sa plaquette en cours. Il est possible de retarder l'hémorragie de privation aussi longtemps qu'on le souhaite jusqu'à la fin de la prise des comprimés actifs de la seconde plaquette. Pendant cette extension, la femme peut présenter des hémorragies intercurrentes ou des petites pertes de sang (*spotting*). Après la phase de prise des comprimés placebos, elle pourra recommencer la prise régulière de Yadere de la manière habituelle.

Si la femme souhaite déplacer le premier jour de ses règles à un autre jour de la semaine, on peut lui conseiller de raccourcir sa phase suivante de prise des comprimés placebos d'autant de jours qu'elle le souhaite. Plus l'intervalle de prise des comprimés placebos sera court, plus le risque sera élevé de ne pas présenter d'hémorragie de privation mais de présenter en revanche des hémorragies intercurrentes et des

petites pertes de sang pendant la prise de la plaquette suivante (exactement comme lorsqu'on retarde les règles).

Mode d'administration

Voie orale.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières

Population pédiatrique

Yadere est uniquement indiqué après la ménarche.

Patientes âgées

Yadere n'est pas indiqué après la ménopause.

Patientes ayant une insuffisance hépatique

Yadere est contre-indiqué chez les femmes atteintes de maladies hépatiques sévères. Voir également rubriques 4.3 et 5.2.

Patientes ayant une insuffisance rénale

Yadere est contre-indiqué chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale aiguë. Voir également rubriques 4.3 et 5.2.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) en présence des affections mentionnées ci-dessous. En cas d'apparition de l'une de ces affections pour la première fois pendant l'utilisation du CHC, arrêter immédiatement l'utilisation du produit.

- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV)
 - Thromboembolie veineuse – présence d'une TEV (ou patientes sous anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP])
 - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie veineuse, comme une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris anomalies 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 thromboembolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4)
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA)
 - Thromboembolie artérielle – présence d'une thromboembolie artérielle, antécédents d'une thromboembolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde) ou de ses stades prodromiques (p. ex. angor)
 - Affection vasculaire cérébrale – présence d'un accident vasculaire cérébral, antécédents d'un accident vasculaire cérébral ou de ses stades prodromiques (p. ex. accident ischémique transitoire, AIT)
 - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie artérielle, comme une hyperhomocystéinémie ou des anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique)
 - Antécédents de migraine avec symptômes neurologiques focaux

- Risque élevé de thromboembolie artérielle dû à de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou à la présence d'un facteur de risque sévère tel que :
 - diabète sucré s'accompagnant de symptômes vasculaires
 - hypertension sévère
 - dyslipoprotéinémie sévère
-
- Présence ou antécédents d'une maladie hépatique sévère, tant que la fonction hépatique ne s'est pas normalisée
- Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale aiguë
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes)
- Présence ou suspicion de tumeurs malignes dépendantes des stéroïdes sexuels (p. ex. tumeurs des organes génitaux ou du sein)
- Hémorragie vaginale non diagnostiquée
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'utilisation concomitante de Yadere et de médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et du dasabuvir, de médicaments contenant du glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

En présence d'une des affections ou d'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, il faut discuter avec la patiente du caractère adéquat de la prise de Yadere.

En cas d'aggravation ou de première apparition d'une de ces affections ou d'un de ces facteurs de risque, la femme doit contacter son médecin afin de déterminer s'il faut interrompre l'utilisation de Yadere.

En cas de suspicion ou de diagnostic confirmé de TEV ou de TEA, l'utilisation du CHC doit être interrompue. Lorsqu'on débute un traitement anticoagulant, une autre contraception adéquate doit être instaurée en vue de la tératogénicité du traitement anticoagulant (dérivés coumariniques).

Affections vasculaires

Risque de thromboembolie veineuse (TEV)

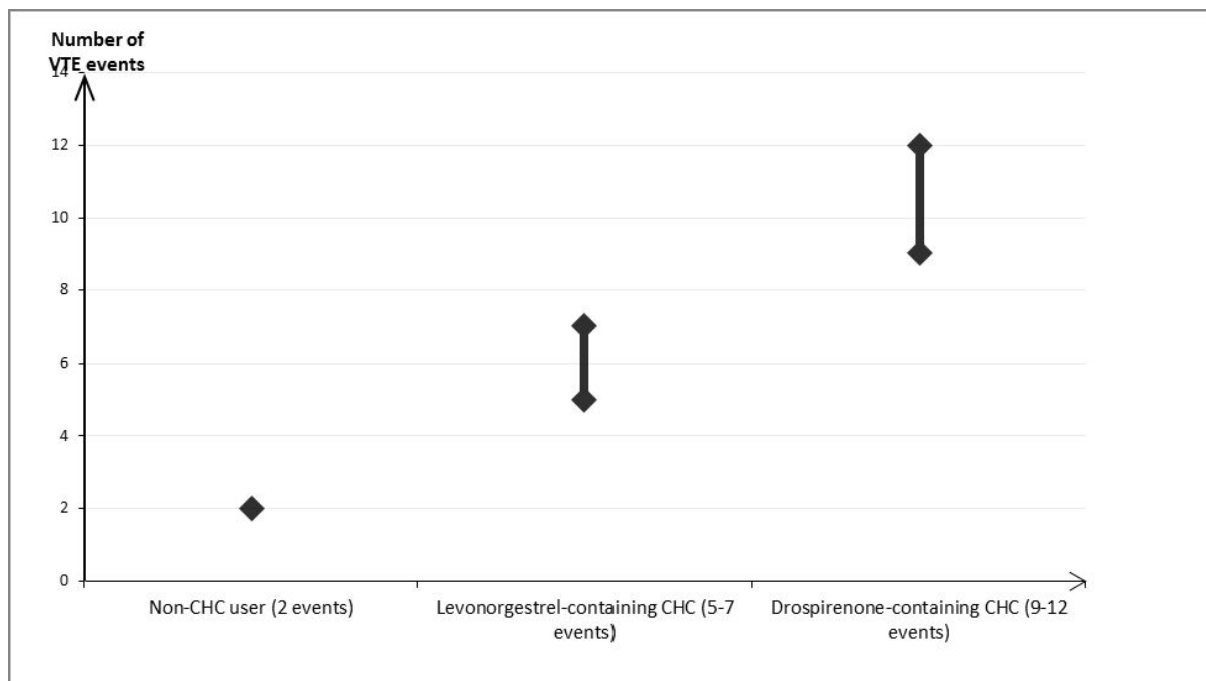
L'utilisation de tout contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque de thromboembolie veineuse (TEV) par rapport à l'absence d'utilisation. **Les produits qui contiennent du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TVE le plus faible. Pour d'autres produits tels que Yadere, ce niveau de risque peut être jusqu'à deux fois plus important. La décision d'utiliser tout autre produit que ceux associés au risque de TVE le plus faible ne doit être prise qu'après discussion avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Yadere, l'influence de ses facteurs de risque et le fait que le risque de TEV est maximal au cours de la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également que le risque est accru lorsque le CHC est repris après une période d'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 présenteront une TEV sur une période d'un an. Le risque peut toutefois être beaucoup plus élevé chez une femme donnée en fonction de ses facteurs de risque sous-jacents (voir ci-dessous).

On estime que¹, sur 10.000 femmes qui utilisent un CHC contenant de la drospirénone, 9 à 12 d'entre elles présenteront une TEV sur une période d'un an, alors qu'environ 6 femmes² présenteront une TEV parmi celles qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel. Dans les deux cas, le nombre de TEV par an est plus faible que le nombre anticipé au cours de la grossesse ou pendant le postpartum.

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



Des cas extrêmement rares de thrombose dans d'autres vaisseaux sanguins ont été rapportés chez des utilisatrices de CHC, par ex. au niveau des veines et des artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thromboemboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru en présence d'autres facteurs de risque, surtout en présence de plusieurs facteurs de risque (voir tableau).

Yadere est contre-indiqué si une femme présente plusieurs facteurs de risque de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du

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 produits par comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.

² Valeur médiane de l'intervalle de 5 à 7 pour 10.000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation, d'environ 2,3 à 3,6

risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque total de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Il est très important de prendre en compte cet élément si d'autres facteurs de risque sont également présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale au niveau des jambes ou du bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets en avion >4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes qui présentent d'autres facteurs de risque	Dans ces situations, il est conseillé d'interrompre l'utilisation du dispositif transdermique/de la pilule/de l'anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si la prise de Yadere n'a pas été interrompue à l'avance.
Antécédents familiaux positifs (thromboembolie veineuse dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	Si une prédisposition héréditaire est suspectée, la patiente devra être adressée à un spécialiste pour avis avant de prendre toute décision concernant l'utilisation d'un CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (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 des varices et des thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

Le risque accru de thromboembolie pendant la grossesse, et plus particulièrement pendant les 6 semaines du postpartum, doit être pris en compte (pour des informations sur « 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 de symptômes, elles doivent consulter un médecin d'urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'une 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 la jambe pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou à la marche ;
- sensation accrue de chaleur de la jambe affectée, rougeur ou changement de la coloration cutanée sur la jambe.

Les symptômes d'une embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un essoufflement inexplicable ou d'une accélération de la respiration ;
- toux d'apparition brutale pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissement 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 (p. ex. une infection des voies respiratoires).

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

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débiter par une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Il arrive parfois que la perte de vision survienne quasi immédiatement.

Risque de thromboembolie artérielle (TEA)

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident vasculaire cérébral (p. ex. accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA

Chez les utilisatrices d'un CHC, le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident vasculaire cérébral augmente chez les femmes qui présentent des facteurs de risque (voir tableau). Yadere est contre-indiqué chez les femmes qui présentent un facteur de risque sévère ou plusieurs 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 autre méthode de contraception.
Hypertension	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Il est très important de prendre en compte cet élément si d'autres facteurs de risque sont également présents.
Antécédents familiaux positifs (thromboembolie veineuse dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	Si une prédisposition héréditaire est suspectée, la patiente devra être adressée à un spécialiste pour avis avant de prendre toute décision concernant l'utilisation d'un CHC
Migraine	Une augmentation de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement vasculaire cérébral) 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 de symptômes, elles doivent consulter un médecin d'urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident vasculaire cérébral peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un seul 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 ;
- céphalées soudaines, sévères ou prolongées, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

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

Les symptômes d'un infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou de pesanteur 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 de plénitude, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- extrême faiblesse, anxiété ou essoufflement ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Tumeurs

Au cours de certaines études épidémiologiques, un risque accru de cancer du col de l'utérus a été rapporté chez des utilisatrices à long terme de COC (> 5 ans), mais il subsiste une controverse quant à la mesure dans laquelle cette observation est attribuable aux effets confondants du comportement sexuel et à d'autres facteurs tels que l'infection par le papillomavirus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a rapporté que les femmes en cours d'utilisation d'un COC courent un risque relatif légèrement plus élevé ($RR=1,24$) de présenter un diagnostic de cancer du sein. Cet excès de risque diminue progressivement au cours des 10 années suivant l'arrêt de l'utilisation du COC. Vu que le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'excès de diagnostics de ce type de cancer est faible chez les femmes utilisant ou ayant récemment utilisé un COC, par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études ne fournissent aucun élément établissant un lien de causalité. Le mode d'augmentation du risque observé pourrait être lié à une plus grande précocité du diagnostic du cancer du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC ou à l'association de ces deux facteurs. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être cliniquement moins avancés que les cancers diagnostiqués chez les non-utilisatrices.

Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes et même plus rarement encore, des tumeurs hépatiques malignes, ont été décrites chez des utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont donné lieu à des hémorragies intra-abdominales mettant la vie en danger. Il faut inclure l'hypothèse d'une tumeur hépatique dans le diagnostic différentiel des douleurs intenses de la région abdominale supérieure, des hépatomégalies et des signes d'hémorragie intra-abdominale survenant chez les femmes prenant des COC.

En cas d'utilisation de COC fortement dosés (50 µg d'éthinylestradiol), le risque de cancer de l'endomètre et des ovaires est plus faible. Il reste à vérifier si cette observation s'applique également aux COC faiblement dosés.

Autres affections

Le composant progestatif de Yadere est un antagoniste de l'aldostérone doté de propriétés d'épargne potassique. Dans la plupart des cas, il ne faut s'attendre à aucune élévation des taux de potassium. Néanmoins, au cours d'une étude clinique, certaines patientes souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée et utilisant simultanément des médicaments d'épargne potassique ont présenté une augmentation légère, mais non significative, des taux sériques de potassium pendant la prise de drospirénone. Il est donc recommandé de surveiller la kaliémie pendant le premier cycle de traitement chez les patientes présentant à la fois une insuffisance rénale et des taux sériques de potassium dans les limites supérieures de la normale avant le début du traitement, surtout en cas d'utilisation concomitante de médicaments d'épargne potassique. Voir également rubrique 4.5.

Les femmes présentant une hypertriglycémie ou des antécédents familiaux de cette affection peuvent présenter un risque accru de pancréatite lorsqu'elles utilisent des COC.

Même si de légères augmentations de la tension artérielle ont été rapportées chez de nombreuses femmes prenant des COC, les élévations cliniquement significatives sont rares. L'arrêt immédiat de l'utilisation de COC ne se justifie que dans ces rares cas. En cas d'utilisation d'un COC en présence d'une hypertension, il faut interrompre la prise du COC si une élévation constante ou significative de la tension artérielle ne répond pas correctement au traitement antihypertenseur. Lorsqu'on l'estime nécessaire, l'utilisation de COC peut être reprise si le traitement antihypertenseur a permis le rétablissement de valeurs tensionnelles normales.

On a rapporté que les affections suivantes peuvent survenir ou s'aggraver tant pendant la grossesse que lors de l'utilisation d'un COC, mais il n'existe aucune preuve concluante d'une quelconque association avec l'utilisation du COC : ictère et/ou prurit associé à une cholestase, lithiases biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gestationnel, perte d'audition liée à la présence d'une otosclérose.

Les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou exacerber les symptômes de l'angio-œdème héréditaire et acquis.

Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'interruption de l'utilisation du COC jusqu'à la normalisation des marqueurs de la fonction hépatique. En cas de récurrence d'un ictère et/ou d'un prurit cholestatique apparu au cours d'une grossesse ou d'une utilisation antérieure de stéroïdes sexuels, il est nécessaire d'interrompre la prise du COC.

Même si les COC peuvent exercer un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, rien ne prouve qu'il soit nécessaire de modifier le schéma thérapeutique appliqué aux diabétiques utilisant de faibles doses de COC (contenant < 0,05 mg d'éthinylestradiol). Néanmoins, les femmes diabétiques doivent faire l'objet d'une surveillance attentive, en particulier au début de l'utilisation du COC.

Une aggravation d'une épilepsie, d'une maladie de Crohn ou d'une colite ulcéreuse a été rapportée pendant l'utilisation d'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.

Un chloasma peut parfois survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une tendance au chloasma doivent éviter l'exposition au soleil et aux rayons ultraviolets pendant la prise des COC.

Chaque comprimé rose de ce médicament contient 44 mg de lactose monohydraté par comprimé, chaque comprimé blanc contient 89,5 mg de lactose. Les patientes présentant des maladies héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Examen/consultation médical(e)

Avant l'instauration ou le rétablissement d'un traitement par Yadere, il faut réaliser une anamnèse complète concernant les antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) et exclure une grossesse. On mesurera la tension artérielle et on effectuera un examen clinique orienté sur 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 Yadere comparé à celui d'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.

On préviendra également la femme de la nécessité de lire attentivement la notice d'information de l'utilisateur et de respecter les conseils fournis. Il faudra également déterminer la fréquence et la nature des examens sur la base des directives pratiques existantes et de les adapter à chaque femme.

Il faut avertir les femmes que les contraceptifs ne protègent pas contre les infections à VIH (SIDA) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles.

Réduction de l'efficacité

En cas d'oubli de comprimés actifs (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux pendant la prise des comprimés actifs (voir rubrique 4.2) ou de traitement concomitant (voir rubrique 4.5), l'efficacité des COC peut se réduire.

Diminution de la maîtrise du cycle

Comme c'est le cas avec tous les COC, des saignements irréguliers (petites pertes de sang (*spotting*) ou hémorragies intercurrentes) peuvent survenir, surtout pendant les premiers mois d'utilisation. L'évaluation de tout saignement irrégulier n'est donc pertinente qu'après une période d'adaptation d'environ trois cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, il faut envisager les causes non hormonales. Il est également indiqué de réaliser les examens diagnostiques permettant d'exclure la présence d'un cancer ou d'une grossesse. Ces examens peuvent inclure la réalisation d'un curetage.

Chez certaines femmes, il est possible que l'hémorragie de privation ne survienne pas pendant la phase de prise des comprimés placebos. Si la femme a pris le COC selon les instructions décrites dans la rubrique 4.2, il est peu probable qu'elle soit enceinte. En revanche, si ces instructions n'ont pas été respectées avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation ne sont pas survenues, il faut exclure la présence d'une grossesse avant de poursuivre l'utilisation du COC.

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

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

- 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 patientes qui prennent Yadere doivent changer pour une autre méthode contraceptive (par exemple la contraception progestative seule ou les méthodes non hormonales) avant l'instauration du traitement par ces associations médicamenteuses. La prise de Yadere peut être redémarrée 2 semaines après la fin de ce traitement par les associations médicamenteuses.

- Effet d'autres médicaments sur Yadere

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

Prise en charge

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

Traitement à court terme

Les femmes recevant un traitement par des médicaments inducteurs des enzymes doivent utiliser temporairement, en plus du COC, une méthode barrière ou une autre forme de contraception. La méthode barrière doit s'utiliser pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours suivant son arrêt.

Si l'administration du médicament concomitant persiste au-delà de la fin de la prise des comprimés de la plaquette de COC en cours, entamer directement la plaquette suivante dès la fin de la plaquette en cours, sans respecter la pause habituelle sans comprimés.

Traitement à long terme

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

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

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

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

Substances induisant des effets variables sur la clairance des COC :

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

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

Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques) :

La pertinence clinique d'interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue. L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut induire une augmentation des concentrations plasmatiques de l'œstrogène ou du progestatif, ou des deux composés.

Au cours d'une étude à doses multiples réalisée avec une association de drospirénone (3 mg/jour)/éthinyloestradiol (0,02 mg/jour), l'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, pendant 10 jours a induit une augmentation de l'ASC(0-24h) de la drospirénone et de l'éthinyloestradiol, de respectivement 2,7 fois et 1,4 fois.

On a constaté que l'administration de doses d'étoricoxib de 60 à 120 mg/jour induit une augmentation des concentrations plasmatiques de l'éthinylestradiol de respectivement 1,4 à 1,6 fois, en cas de prise concomitante d'un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol.

- Effet de Yadere sur d'autres médicaments

Les COC peuvent influencer le métabolisme de certaines autres substances actives. Selon le cas, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent donc augmenter (p. ex. ciclosporine) ou diminuer (p. ex. lamotrigine).

Sur la base d'études d'interactions réalisées *in vivo* chez des volontaires de sexe féminin utilisant de l'oméprazole, de la simvastatine et du midazolam en tant que substrat marqueur, une interaction cliniquement significative de la drospirénone à des doses de 3 mg avec le métabolisme d'autres substances actives, médié par le cytochrome P450, est peu probable.

Des données cliniques indiquent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, ce qui induit une augmentation faible (p. ex. théophylline) ou modérée (p. ex. tizanidine) de leurs concentrations plasmatiques.

- Autres formes d'interaction

Chez les patientes sans insuffisance rénale, l'utilisation concomitante de drospirénone et d'IECA ou d'AINS n'induisait aucun effet significatif sur la kaliémie. Néanmoins, l'utilisation concomitante de Yadere avec des antagonistes de l'aldostérone ou des diurétiques d'épargne potassique n'a pas été étudiée. Dans ce cas, il faut surveiller les taux sériques de potassium pendant le premier cycle de traitement. Voir également rubrique 4.4.

- Tests biologiques

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains tests biologiques, y compris les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, le taux plasmatique des protéines (de transport), p. ex. la transcortine (CBG) et les fractions lipidiques/lipoprotéiques, les paramètres du métabolisme glucidique et ceux de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent généralement dans les limites normales de référence. La drospirénone provoque une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique, en raison de sa légère activité anti-minéralocorticoïde.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Yadere n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de survenue d'une grossesse pendant l'utilisation de Yadere, il faut interrompre immédiatement le traitement par ce médicament. Des études épidémiologiques de grande envergure n'ont révélé aucun accroissement du risque de malformations congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé des

COC avant la grossesse, ni aucun effet tératogène en cas de prise non intentionnelle de COC pendant la grossesse.

Des études réalisées chez l'animal ont mis en évidence des effets indésirables pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 5.3). Sur base de ces données animales, il est impossible d'exclure l'existence d'effets indésirables secondaires à l'action hormonale des composés actifs. Néanmoins, l'expérience générale acquise avec les COC pendant la grossesse n'a fourni aucune preuve indiquant la survenue d'effets indésirables réels chez l'être humain.

Les données disponibles concernant l'utilisation de Yadere pendant la grossesse sont trop limitées pour pouvoir tirer des conclusions au sujet des effets négatifs de Yadere sur la grossesse, sur la santé du fœtus ou celle du nouveau-né. À ce jour, on ne dispose d'aucune donnée épidémiologique pertinente.

L'augmentation du risque de TEV pendant la période du postpartum doit être prise en compte lors de la reprise de Yadere (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

La prise de COC peut exercer un effet sur l'allaitement, car ils peuvent réduire la quantité de lait maternel et en modifier la composition. L'utilisation des COC doit donc être généralement déconseillée tant que la mère allaitante n'a pas complètement sevré son enfant. De faibles quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait maternel pendant l'utilisation de COC. Il est possible que ces quantités exercent un effet sur l'enfant.

Fertilité

Yadere est indiqué pour la prévention de la grossesse. Pour des informations sur le retour à la fertilité, voir rubrique 5.1.

4.7 Effets 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. Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé chez les utilisatrices de COC.

4.8 Effets indésirables

Pour des informations sur les effets indésirables graves chez les utilisatrices de COC, voir également rubrique 4.4.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant l'utilisation de Yadere.

Le tableau suivant range les effets indésirables par classe de systèmes d'organes MedDRA (CSO MedDRA). Les fréquences des effets indésirables ont été déterminées sur la base des données d'études cliniques. Les diverses réactions, ainsi que leurs synonymes et affections associées, sont désignées par le terme MedDRA le plus approprié.

Effets indésirables ayant été associés à l'utilisation de Yadere dans le cadre d'une contraception orale ou d'un traitement de l'acné vulgaire modérée, rangés par classe de systèmes d'organes MedDRA et en termes MedDRA

Classe de systèmes d'organes (MedDRA version 9.1)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10.000 à < 1/1.000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			Candidose	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie Thrombocyémie	
Affections du système immunitaire			Réaction allergique	Hypersensibilité Aggravation des symptômes de l'angio-œdème héréditaire ou acquis
Affections endocriniennes			Trouble endocrinien	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Augmentation de l'appétit Anorexie Hyperkaliémie Hyponatrémie	
Affections psychiatriques	Labilité émotionnelle	Dépression Nervosité Somnolence	Anorgasmie Insomnie	
Affections du système nerveux	Céphalées	Étourdissements Paresthésies	Vertiges Tremblements	
Affections oculaires			Conjonctivite Sécheresse oculaire Affection oculaire	
Affections cardiaques			Tachycardie	
Affections vasculaires		Migraine Varices veineuses Hypertension	Phlébite Trouble vasculaire Epistaxis Syncope Thromboembolie artérielle	

			Thromboembolie veineuse	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Douleur abdominale Vomissements Dyspepsie Flatulence Gastrite Diarrhée	Augmentation de volume de l'abdomen Trouble gastro-intestinal Réplétion gastro-intestinale Hernie hiatale Candidose orale Constipation Sécheresse buccale	
Affections hépatobiliaires			Douleur biliaire Cholécystite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné Prurit Éruption cutanée	Chloasma Eczéma Alopécie Dermatite acnéiforme Sécheresse cutanée Érythème noueux Hypertrichose Affection cutanée Vergetures Dermatite de contact Dermatite de photosensibilité Nodule cutané	Érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Dorsalgies Douleur dans les extrémités Crampes musculaires		
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur mammaire Métrorragies* Aménorrhée	Candidose vaginale Douleur pelvienne Hypertrophie mammaire Maladie fibrokystique du sein Saignements utérins/vaginaux* Écoulement vaginal Bouffées de	Dyspareunie Vulvo-vaginite Saignements post-coïtaux Hémorragie de privation Kyste mammaire Hyperplasie mammaire Cancer du sein Polype cervical Atrophie de l'endomètre	

		chaleur Vaginite Troubles menstruels Dysménorrhée Hypoménorrhée Ménorragie Sécheresse vaginale Test de Papanicolaou suspect Diminution de la libido	Kyste ovarien Hypertrophie utérine	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie Augmentation de la transpiration Œdème (œdème généralisé, œdème périphérique, œdème du visage)	Malaise	
Investigations		Prise de poids	Perte de poids	

*les saignements irréguliers diminuent généralement en cours de traitement

Description de certaines réactions indésirables

Une augmentation du risque d'événements thrombotiques et thromboemboliques artériels et veineux, y compris l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant un CHC ; ce sujet est discuté plus en détail à la rubrique 4.4.

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

- Affections thromboemboliques veineuses ;
- Affections thromboemboliques artérielles ;
- Hypertension ;
- Tumeurs hépatiques ;
- Survenue ou aggravation d'affections pour lesquelles un lien avec l'utilisation d'un COC n'a pas été établi : maladie de Crohn, colite ulcéreuse, épilepsie, myomes utérins, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gestationnel, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique ;
- Chloasma ;
- Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'interruption de l'utilisation du COC jusqu'à la normalisation des marqueurs de la fonction hépatique.

La fréquence des diagnostics de cancer du sein est légèrement plus élevée chez les utilisatrices de COC. Toutefois, étant donné que le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, cet excès de diagnostics est faible par rapport au risque global de cancer du sein. Le lien avec l'utilisation de COC est inconnu. Pour toute information complémentaire, voir rubriques 4.3 et 4.4.

Interactions

Des hémorragies intercurrentes et/ou un échec de la contraception peuvent être la conséquence d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs oraux (voir rubrique 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté :

En Belgique :

Via l'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.

Au Luxembourg:

Via 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

Il n'existe aucune expérience concernant un surdosage avec Yadere. Sur base de l'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés, les symptômes pouvant survenir en cas de prise d'une dose excessive de comprimés actifs sont : nausées, vomissements et hémorragies de privation. Des hémorragies de privation peuvent également survenir chez des filles avant leur ménarche, si elles prennent accidentellement le médicament. Il n'existe aucun antidote et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Code ATC : G03AA12

Indice de Pearl d'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 dû à la patiente) : 0,80 (limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % : 1,30).

L'effet contraceptif de Yadere repose sur l'interaction de différents facteurs, dont les plus importants sont l'inhibition de l'ovulation et les modifications de l'endomètre.

Dans une étude d'inhibition de l'ovulation réalisée sur 3 cycles comparant la prise de l'association drospirénone 3 mg/éthinyloestradiol 0,020 mg sur 24 jours et sur 21 jours, le schéma sur 24 jours était

associé à une meilleure inhibition du développement folliculaire. Après des erreurs de prise volontairement introduites au cours du troisième cycle de traitement, il a été observé une reprise de l'activité ovarienne dont des ovulations, survenant chez une plus grande proportion de femmes ayant suivi le schéma sur 21 jours comparé au schéma de prise sur 24 jours. Durant le cycle suivant l'arrêt du traitement, l'activité ovarienne est revenue à un niveau comparable à celui observé avant le traitement chez 91,8% des femmes qui ont suivi le schéma de prise sur 24 jours.

Yadere est un contraceptif oral combiné contenant de l'éthinylestradiol et le progestatif drospirénone. Aux doses thérapeutiques, la drospirénone possède également des propriétés anti-androgènes et légèrement anti-minéralocorticoïdes. Elle n'a aucune activité estrogénique, glucocorticoïde et anti-glucocorticoïde et présente donc un profil pharmacologique très similaire à celui de l'hormone naturelle progestérone.

Les études cliniques indiquent que les propriétés de Yadere lui confèrent un léger effet anti-minéralocorticoïde.

Deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de Yadere chez des femmes ayant une acné vulgaire modérée.

Après six mois de traitement, par rapport au placebo, Yadere induisait une réduction statistiquement plus forte des lésions inflammatoires (réduction de 15,6 % ; 49,3 % contre 33,7 %), des lésions non inflammatoires (réduction de 18,5 % ; 40,6 % contre 22,1 %) et du nombre total de lésions (réduction de 16,5 % ; 44,6 % contre 28,1 %). De plus, un pourcentage plus élevé de sujets (11,8 %, 18,6 % contre 6,8 %) présentait un score « clair » ou « presque clair » à l'échelle ISGA (*Investigator's Static Global Assessment*, évaluation statique globale de l'investigateur).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Drospirénone

Absorption

Après une administration orale, la drospirénone subit une absorption rapide et presque totale. Les concentrations sériques maximales de la substance active sont de l'ordre de 38 ng/ml et sont atteintes environ 1 à 2 heures après une ingestion unique. La biodisponibilité est comprise entre 76 et 85 %. L'ingestion concomitante d'aliments n'a aucun effet sur la biodisponibilité de la drospirénone.

Distribution

Après une administration orale, les taux sériques de drospirénone diminuent, avec une demi-vie terminale de 31 heures.

La drospirénone se lie à l'albumine sérique et non à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG) ni à la transcortine (CBG). Seulement 3 à 5 % des concentrations sériques totales de la substance active sont présents sous la forme de stéroïdes libres. L'augmentation de la SHBG induite par l'éthinylestradiol n'influence pas la liaison de la drospirénone aux protéines sériques. Le volume de distribution apparent moyen de la drospirénone est de $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformation

La drospirénone est largement métabolisée après administration orale. Les principaux métabolites présents dans le plasma sont la forme acide de la drospirénone, formée par l'ouverture du cycle lactone, et la 4,5-dihydro-drospirénone-3-sulfate, formés par réduction puis sulfatation. La drospirénone subit également un métabolisme oxydatif catalysé par le CYP3A4. In vitro, la drospirénone est capable d'inhiber faiblement à modérément les enzymes CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 du cytochrome P450.

Élimination

Au niveau du sérum, le taux de clairance métabolique de la drospirénone est de $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. La drospirénone n'est excrétée qu'en quantités infimes sous forme inchangée. Les métabolites de la drospirénone sont excrétés par voie fécale et urinaire selon un rapport d'environ 1,2 à 1,4. La demi-vie d'excrétion urinaire et fécale des métabolites avoisine les 40 heures.

État d'équilibre

Pendant un cycle de traitement, les concentrations sériques maximales de drospirénone à l'état d'équilibre sont d'environ 70 ng/ml et sont atteintes après environ 8 jours de traitement. Les taux sériques de drospirénone sont multipliés par 3 environ, en raison du rapport entre la demi-vie terminale et l'intervalle d'administration.

Populations particulières

Effet sur l'insuffisance rénale

Chez les femmes ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ClCr comprise entre 50 et 80 ml/min), les taux sériques de drospirénone à l'état d'équilibre étaient comparables à ceux des femmes ayant une fonction rénale normale. Les taux sériques de drospirénone étaient en moyenne 37 % plus élevés chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min), par rapport à ceux des femmes ayant une fonction rénale normale. Le traitement par drospirénone était également bien toléré en cas d'insuffisance rénale légère et modérée. Le traitement par drospirénone n'induisait aucun effet cliniquement significatif sur les concentrations sériques de potassium.

Effet sur l'insuffisance hépatique

Au cours d'une étude en administration unique, la clairance orale (CL/F) diminuait d'environ 50 % chez les volontaires présentant une insuffisance hépatique modérée, par rapport à celle des femmes ayant une fonction hépatique normale. Chez les volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée, l'altération de la clairance de la drospirénone n'entraînait aucune différence sensible en termes de concentrations sériques de potassium. Même en présence d'un diabète et d'un traitement concomitant par spironolactone (deux facteurs de prédisposition à l'hyperkaliémie), aucune élévation des concentrations sériques de potassium au-delà de la limite supérieure de la normale n'était observée. On peut donc conclure que la drospirénone est bien tolérée par les patientes ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe B de Child-Pugh).

Groupes ethniques

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique de la drospirénone ou de l'éthinylestradiol entre des femmes japonaises et des femmes caucasiennes.

Ethinylestradiol

Absorption

Après administration orale, l'éthinylestradiol subit une absorption rapide et complète. Les concentrations sériques maximales sont d'environ 33 pg/ml et sont atteintes dans les 1 à 2 heures suivant une administration orale unique. La biodisponibilité absolue secondaire à la conjugaison présystémique et au métabolisme de premier passage est d'environ 60 %. La prise concomitante d'aliments diminuait la biodisponibilité de l'éthinylestradiol chez environ 25 % des sujets étudiés, alors qu'aucune modification n'était observée chez les autres.

Distribution

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases, la phase d'élimination terminale se caractérisant par une demi-vie d'environ 24 heures. L'éthinylestradiol se lie fortement, mais d'une manière non spécifique, à l'albumine sérique (taux de liaison d'environ 98,5 %), et il induit une augmentation des concentrations sériques de la SHBG et de la transcortine (CBG). Un volume de distribution apparent d'environ 5 l/kg a été mesuré.

Biotransformation

L'éthinylestradiol subit un métabolisme de premier passage intestinal et hépatique significatif. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique, mais une large variété de métabolites hydroxylés et méthylés se forment et sont présents sous la forme de métabolites libres et de dérivés glucuronoconjugués et sulfoconjugués. Le taux de clairance métabolique de l'éthinylestradiol est d'environ 5 ml/min/kg.

In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible du CYP2C19, du CYP1A1 et du CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur des CYP3A4/5, du CYP2C8 et du CYP2J2, sur base de son mécanisme.

Élimination

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

État d'équilibre

L'état d'équilibre est atteint pendant la seconde moitié du cycle de traitement et les taux sériques d'éthinylestradiol sont multipliés par 2,0 à 2,3 environ.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez les animaux de laboratoire, les effets de la drospirénone et de l'éthinylestradiol se sont limités à ceux associés à leur action pharmacologique reconnue. En particulier, les études de toxicité sur les fonctions de reproduction des animaux ont révélé une action toxique sur l'embryon et le fœtus, mais ces effets ont été considérés comme spécifiques à l'espèce. À des expositions dépassant celle atteinte chez les utilisatrices de Yadere, une action sur la différenciation sexuelle a été observée chez les fœtus de rats, mais pas chez les singes.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Des études d'évaluation du risque environnemental ont indiqué que l'éthinylestradiol et la drospirénone sont susceptibles de présenter un risque pour l'environnement aquatique (voir rubrique 6.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés pelliculés actifs (roses) :

- **Noyau du comprimé :**
 - Lactose monohydraté
 - Amidon (de maïs) pré-gélatinisé
 - Povidone K-30 (E1201)
 - Croscarmellose sodique
 - Polysorbate 80
 - Stéarate de magnésium (E572)
- **Pelliculage du comprimé :**
 - Alcool polyvinylique
 - Dioxyde de titane (E171)
 - Macrogol 3350
 - Talc
 - Oxyde de fer jaune (E172)
 - Oxyde de fer rouge (E172)
 - Oxyde de fer noir (E172)

Comprimés pelliculés placebos (blancs) :

- **Noyau du comprimé :**
 - Lactose
 - Povidone (E1201)
 - Stéarate de magnésium (E572)
- **Pelliculage du comprimé :**
 - Alcool polyvinylique
 - Dioxyde de titane (E171)
 - 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

Plaquette transparente à légèrement opaque, en PVC/PVdC-Al. Chaque plaquette contient 24 comprimés pelliculés actifs roses et 4 comprimés pelliculés placebos blancs.

Conditionnements :

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

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

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1
D01YE64
Irlande

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE427016
LU : 2013110426
- 0893065: 13*28 CPR-SS BLIST
- 0713816: 3*28 CPR.SS BLIST

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

Date de première autorisation : 12/09/2012.
Date de dernier renouvellement : 31/03/2017.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2025