

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bradley 20 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 :

Chaque comprimé pelliculé contient 44 mg de lactose monohydraté.

4 comprimés pelliculés blancs de placebo (inactifs):

Le comprimé ne contient pas de substance active.

#### Excipient :

Chaque comprimé pelliculé contient 89,5 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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

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

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire Bradley 20 doit se prendre en tenant compte des facteurs de risque actuels de chaque femme, en particulier les facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), et en comparant le risque de TEV lié à Bradley 20 à celui des autres CHC (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Posologie

##### **Comment prendre Bradley 20**

Il faut prendre les comprimés chaque jour plus ou moins au même moment, si nécessaire avec un peu de liquide, selon l'ordre indiqué sur la plaquette. La prise des comprimés est continue. Il faut prendre un

comprimé par jour pendant 28 jours consécutifs. Chaque plaquette ultérieure est commencée le jour qui suit le dernier comprimé de la plaquette précédente. Une hémorragie de privation débute habituellement le jour 2 ou 3 après avoir commencé à prendre les comprimés de placebo (dernière rangée) et peut ne pas être terminée avant d'entamer la plaquette suivante.

### Comment débiter Bradley 20

- Aucune contraception hormonale n'était utilisée (au cours du mois précédent)

L'utilisation des comprimés doit débiter au jour 1 du cycle naturel de la femme (c.-à-d. le premier jour de ses menstruations).

- Passage d'un autre contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou dispositif transdermique) à Bradley 20

De préférence, la femme commencera Bradley 20 le lendemain du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) de son COC précédent, mais au plus tard le jour suivant l'intervalle habituel sans pilules ou la prise des comprimés placebo de son COC précédent. En cas d'utilisation d'un anneau vaginal ou d'un dispositif transdermique, la patiente commencera à prendre Bradley 20 de préférence le jour même du retrait et au plus tard le jour prévu pour la pose suivante.

- Passage d'une méthode progestative seule (pilule progestative seule, injection, implant) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU) à la progestérone à Bradley 20

La femme peut changer à tout moment du cycle d'une pilule progestative seule (d'un implant ou d'un DIU, le jour de leur retrait ; d'un contraceptif injectable, le jour où l'injection suivante aurait dû avoir lieu), mais dans tous ces cas, elle doit utiliser une méthode de barrière supplémentaire pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.

- Après une fausse couche du premier trimestre

La femme peut commencer immédiatement le traitement. Dans ce cas, elle ne doit pas prendre de mesures contraceptives supplémentaires.

- Après un accouchement ou une fausse couche du deuxième trimestre

Il faut recommander à la femme de commencer le jour 21 à 28 après l'accouchement ou une fausse couche du deuxième trimestre. Si elle commence plus tard, la femme devra utiliser une méthode de barrière supplémentaire pendant les 7 premiers jours. Cependant, si elle a déjà eu des rapports sexuels, il faudra exclure une grossesse avant de commencer à utiliser le COC ou attendre les premières règles.

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

### Oubli de comprimés

Les comprimés placebo de la dernière (4e) rangée de la plaquette peuvent être négligés. Toutefois, ils doivent être jetés pour éviter de prolonger involontairement la phase des comprimés placebo. Le conseil qui suit ne se rapporte qu'aux **comprimés actifs oubliés**:

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 réalise son oubli et prendre les comprimés suivants au moment habituel.

Si elle a oublié de prendre un comprimé depuis **plus de 24 heures**, la protection contraceptive peut être réduite. L'attitude à avoir en cas d'oubli de comprimés peut être guidée par les deux règles de base suivantes :

1. Les comprimés sans hormone doivent être pris pendant une période recommandée de 4 jours ; la prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. 7 jours de prise continue des comprimés sont nécessaires pour atteindre une suppression adéquate de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Ainsi, les conseils suivants peuvent être prodigués dans la pratique quotidienne :

- Jours 1-7

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle réalise son oubli, même si cela signifie qu'elle doit prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite la prise des comprimés suivants au moment habituel. De plus, il faut utiliser une méthode de barrière (préservatifs par exemple) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours précédents, il faut envisager la possibilité d'une 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 de la phase des comprimés placebo.

- Jours 8-14

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle réalise son oubli, même si cela signifie qu'elle doit prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite la prise des comprimés suivants au moment habituel. Pour autant que la femme ait pris correctement ses comprimés au cours des 7 jours précédant l'oubli du premier comprimé, il n'est pas nécessaire d'utiliser de méthodes contraceptives supplémentaires. Cependant, si elle a oublié plus d'un comprimé, la femme doit utiliser des précautions contraceptives supplémentaires pendant 7 jours.

- Jours 15-24

Le risque de fiabilité réduite est imminent en raison de la proximité de la période de prise des comprimés placebo.

Cependant, en ajustant le schéma de prise des comprimés, on peut toujours prévenir une réduction de la protection contraceptive. En choisissant l'une des deux options suivantes, il n'est dès lors pas nécessaire d'utiliser des précautions contraceptives supplémentaires, pour autant que la femme ait pris tous les comprimés correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, elle doit suivre la première de ces deux options et prendre également des précautions supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle réalise son oubli, même si cela signifie qu'elle doit prendre deux comprimés en même temps.  
Elle continue ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle jusqu'à ce que les comprimés actifs aient été utilisés. Les 4 comprimés placebo de la dernière rangée doivent être jetés. La plaquette suivante doit être entamée immédiatement. Il est peu probable que l'utilisatrice présente une hémorragie de privation jusqu'à la fin de la partie des comprimés actifs de la deuxième plaquette, mais elle peut présenter du spotting ou une hémorragie intercurrente les jours de prise de comprimés.

2. On peut aussi conseiller à la femme d'arrêter la prise des comprimés actifs de la plaquette actuelle. Elle doit alors prendre les comprimés placebo de la dernière rangée pendant 4 jours, en ce compris les jours où elle a oublié les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et qu'elle ne présente pas par la suite d'hémorragie de privation pendant la phase des comprimés placebo, 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 se peut que l'absorption ne soit pas complète et des mesures contraceptives supplémentaires sont nécessaires. En cas de vomissements dans les 3-4 heures suivant la prise du comprimé actif, un nouveau comprimé (de remplacement) doit être pris le plus vite possible. Si possible, le nouveau comprimé doit être pris dans les 24 heures suivant le moment de prise habituel. Si plus de 24 heures se sont écoulées, la recommandation relative aux oublis de comprimés, donnée à la rubrique 4.2, est applicable. Si la femme ne souhaite pas modifier ses habitudes d'utilisation, elle devra prendre un ou plusieurs comprimés d'une autre plaquette.

### **Comment retarder une hémorragie de privation**

Pour retarder une menstruation, la femme doit continuer avec une autre plaquette de Bradley 20 sans prendre les comprimés placebo de sa plaquette actuelle. La prolongation peut être menée aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette. Durant cette phase de prolongation, la femme peut présenter des saignements intercurrents ou du spotting. La prise régulière de Bradley 20 est ensuite reprise après la phase des comprimés placebo.

Pour déplacer ses règles à un autre jour de la semaine que celui auquel la femme est habituée avec son schéma actuel, on peut lui conseiller de raccourcir sa phase des comprimés placebo suivante d'autant de jours qu'elle le souhaite. Plus l'intervalle sans comprimés sera court, plus le risque sera élevé de ne pas présenter d'hémorragie de privation et de présenter une hémorragie intermenstruelle ou des petites pertes de sang durant la prise de la plaquette suivante (exactement comme lorsqu'on retarde les règles).

### Mode d'administration

Voie orale.

### **4.3. Contre-indications**

Ne pas utiliser les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) en présence de l'une des affections suivantes. 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 – TEV en cours (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, p. ex. résistance à la PCA (y compris anomalies du facteur V de Leiden), déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S
  - Chirurgie majeure s'accompagnant d'une immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4)
  - Risque élevé de thromboembolie veineuse en raison de la présence de plusieurs facteurs de risque (voir rubrique 4.4)
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA)

- Thromboembolie artérielle – thromboembolie artérielle en cours, antécédents de thromboembolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde) ou affection prodromique (p. ex. angor)
- Maladie vasculaire cérébrale – accident vasculaire cérébral en cours, antécédents d'accident vasculaire cérébral ou affection prodromique (p. ex. accident ischémique transitoire, AIT)
- Prédilection connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie artérielle, p. ex. hyperhomocystéinémie et anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant du lupus).
- Antécédents de migraine s'accompagnant de symptômes neurologiques focaux.
- Risque élevé de thromboembolie artérielle en raison de la présence de plusieurs facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou de la présence d'un facteur de risque sévère, tel que :
  - diabète sucré s'accompagnant de symptômes vasculaires
  - hypertension sévère
  - dyslipoprotéinémie sévère
- Présence ou antécédent d'une maladie hépatique sévère, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas normalisées
- Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale aiguë
- Présence ou antécédent de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes)
- Connaissance ou suspicion de tumeurs malignes influencées par les stéroïdes sexuels (p.ex. au niveau des organes génitaux ou des seins)
- Hémorragie vaginale non diagnostiquée
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et du dasabuvir, des médicaments contenant du glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (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, discuter avec la femme du caractère adéquat du traitement par Bradley 20.

En cas d'aggravation ou de première apparition d'une de ces affections ou d'un de ces facteurs de risque, conseiller à la femme de contacter son médecin afin de déterminer si l'utilisation de Bradley 20 doit être interrompue.

En cas de thromboembolie veineuse ou artérielle suspectée/confirmée, il conviendra d'interrompre l'utilisation du CHC. Si un traitement anticoagulant est instauré, un autre contraceptif adapté devra être utilisé en raison de l'effet tératogène du traitement anticoagulant (coumarines).

##### **Troubles circulatoires**

##### **Risque de thromboembolie veineuse (TEV)**

L'utilisation de tout contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque de thromboembolie veineuse (TEV), par comparaison à la non-utilisation. **Les produits à base de lévonorgestrel, de norgestimate ou de noréthistérone sont associés au risque le plus faible de TEV. D'autres produits tels que Bradley 20 peuvent induire un risque jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser un autre produit plutôt qu'un produit lié au risque le plus faible de TEV doit se prendre après en avoir discuté avec la femme afin de s'assurer qu'elle comprenne le risque de TEV lié à l'utilisation de Bradley 20, la manière dont ses propres facteurs de risque actuels influencent ce risque et le fait que le risque de TEV est le plus élevé au cours de la toute première année d'utilisation. Il existe également des éléments**

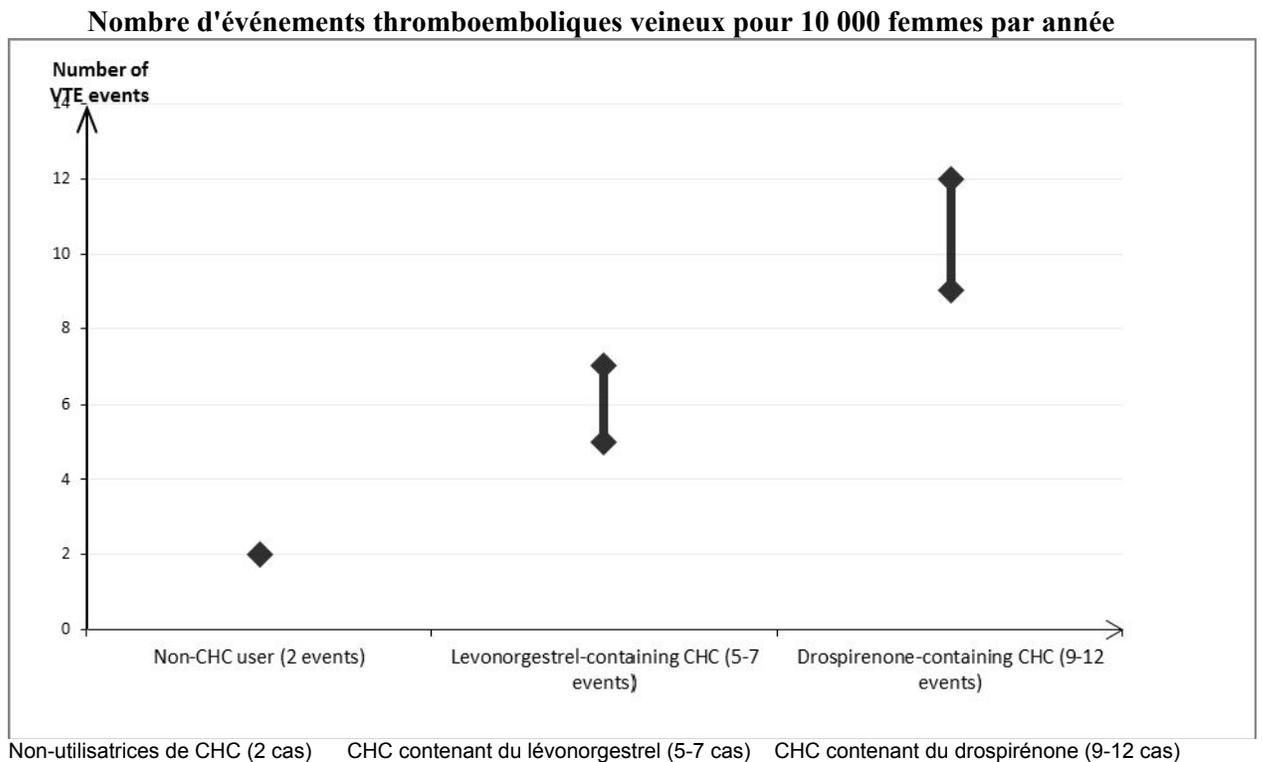
**indiquant que le risque est plus élevé lorsqu'on débute à nouveau la prise du CHC après une interruption d'au moins 4 semaines.**

Parmi les femmes non enceintes n'utilisant aucun CHC, environ 2 femmes sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Néanmoins, le risque peut être beaucoup plus élevé chez chaque femme, en fonction de ses facteurs de risque sous-jacents (voir ci-dessous).

On estime<sup>1</sup> que sur 10 000 femmes utilisant un CHC à base de drospirénone, entre 9 et 12 femmes développeront une TEV sur une période d'un an, comparé à environ 6<sup>2</sup> femmes utilisant un CHC à base de lévonorgestrel.

Dans ces deux situations, le nombre de TEV par an sera moins élevé que le nombre prévu pendant la grossesse ou le post-partum.

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



Très rarement, la survenue d'une thrombose a été rapportée dans d'autres vaisseaux sanguins chez des utilisatrices de CHC, p. ex. au niveau des artères et des veines hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

### **Facteurs de risque de TEV**

<sup>1</sup> Ces incidences ont été estimées à partir de l'intégralité des données de l'étude épidémiologique, en utilisant les risques relatifs pour les différents produits comparativement aux CHC contenant du lévonorgestrel.

<sup>2</sup> Moitié de la plage de 5 à 7 par 10 000 WY, selon un risque relatif pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'environ 2,3 à 3,6

Chez les utilisatrices de CHC, le risque de complications thromboemboliques veineuses peut augmenter considérablement chez une femme présentant des facteurs de risque supplémentaires, surtout en présence de plusieurs facteurs de risque (voir tableau).

Bradley 20 est contre-indiqué si la femme présente plusieurs facteurs de risque induisant un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Si une femme présente plus d'un seul facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit plus élevée que la somme des facteurs individuels – dans ce cas, tenir compte de son risque total de TEV. Si le rapport risques/bénéfices est considéré comme défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

**Tableau : Facteurs de risque de TEV**

<b>Facteur de risque</b>	<b>Commentaire</b>
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> )	Le risque augmente considérablement à mesure que l'IMC augmente. À considérer en particulier si d'autres facteurs de risque sont également présents.
Immobilisation prolongée, chirurgie majeure, toute chirurgie des jambes ou du bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur  Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris un vol en avion de plus de 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 d'interrompre l'utilisation du patch/de la pilule/de l'anneau (en cas de chirurgie planifiée, au moins quatre semaines à l'avance) et ne pas la reprendre avant les deux semaines suivant la remobilisation complète. Utiliser une autre méthode contraceptive afin d'éviter une grossesse non désirée. Envisager un traitement anti-thrombotique si l'utilisation de Bradley 20 n'a pas été interrompue à l'avance.
Antécédents familiaux positifs (antécédents de thromboembolie veineuse au sein de la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, p. ex. avant 50 ans).	Si l'on suspecte une prédisposition héréditaire, inciter la femme à demander l'avis d'un spécialiste avant de prendre une décision concernant l'utilisation du CHC.
Autres affections médicales associées à un risque de TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite ulcéro-hémorragique) et drépanocytose
Âge	En particulier à un âge supérieur à 35 ans

Il n'existe aucun consensus concernant le rôle éventuel de la présence de varices veineuses et d'une thrombophlébite superficielle dans l'apparition ou l'évolution d'une thrombose veineuse.

Tenir également compte du risque accru de thromboembolie pendant la grossesse et en particulier pendant la période de post-partum de 6 semaines (voir rubrique 4.6 pour des informations concernant la fertilité, la grossesse et l'allaitement).

### **Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)**

En cas de symptômes, conseiller à la femme de solliciter une aide médicale urgente et d'informer le professionnel de santé qu'elle prend un CHC.

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

- gonflement unilatéral de la jambe et/ou du pied, ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans la jambe, uniquement ressentie à la station debout ou à la marche,
- chaleur plus élevée dans la jambe touchée ; coloration rouge ou anormale de la peau de la jambe.

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

- apparition brutale d'un essoufflement inexpliqué ou d'une respiration rapide ;
- toux d'apparition brutale pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- sensation ébrieuse intense ou étourdissements ;
- rythme cardiaque rapide ou irrégulier.

Certains de ces symptômes (p. ex. essoufflement ou toux) ne sont pas spécifiques et pourraient être interprétés à tort comme les signes d'affections plus fréquentes ou moins sévères (p. ex. infections des voies respiratoires).

D'autres signes d'occlusion vasculaire peuvent inclure : apparition brutale d'une douleur, d'un gonflement et d'une légère coloration bleue d'une extrémité.

En cas d'occlusion vasculaire au niveau de l'œil, les symptômes peuvent varier d'une vision floue indolore à une perte de vision. La perte de vision peut parfois survenir d'une manière quasiment immédiate.

### **Risque de thromboembolie artérielle (TEA)**

Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation de CHC à un risque accru de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident vasculaire cérébral (p. ex. accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral). Les incidents thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

### **Facteurs de risque de TEA**

Chez les utilisatrices de CHC, le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident vasculaire cérébral augmente chez les femmes présentant des facteurs de risque (voir tableau). Bradley 20 est contre-indiqué si la femme présente un facteur de risque sévère ou plusieurs facteurs de risque de TEA, induisant un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3). Si une femme présente plus d'un seul facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit plus élevée que la somme des facteurs individuels – dans ce cas, tenir compte de son risque total. Si le rapport risques/bénéfices est considéré comme défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

**Tableau : Facteurs de risque de TEA**

<b>Facteur de risque</b>	<b>Commentaire</b>
Âge	En particulier à un âge supérieur à 35 ans
Tabagisme	Conseiller aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Conseiller fortement aux femmes de plus de 35 ans qui continuent à fumer d'utiliser une autre méthode contraceptive.
Hypertension	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> )	Le risque augmente considérablement à mesure que l'IMC augmente. À considérer en particulier chez les femmes présentant des facteurs de risque supplémentaires.
Antécédents familiaux positifs (antécédents de thromboembolie artérielle au sein de la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, p. ex. avant 50 ans).	Si l'on suspecte une prédisposition héréditaire, inciter la femme à demander l'avis d'un spécialiste avant de prendre une décision concernant l'utilisation du CHC.

Migraine	Une augmentation de la fréquence ou de la gravité des crises de migraine pendant l'utilisation d'un CHC peut être un signe prodromique d'un accident vasculaire cérébral et peut ainsi constituer un motif d'interruption immédiate du traitement.
Autres affections médicales associées à un risque d'effets indésirables vasculaires	Diabète sucré, hyperhomocystéinémie, maladie cardiaque valvulaire et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

### **Symptômes de TEA**

En cas de symptômes, conseiller à la femme de solliciter une aide médicale urgente et d'informer le professionnel de santé qu'elle prend un CHC.

Les symptômes d'un accident vasculaire cérébral peuvent inclure :

- apparition brutale d'un engourdissement ou d'une faiblesse au niveau du visage, du bras ou de la jambe, en particulier d'un seul côté du corps ;
- apparition brutale de troubles au niveau de la marche, d'étourdissements, d'une perte d'équilibre ou de troubles de la coordination ;
- apparition brutale d'une confusion, de troubles de l'élocution ou de la compréhension ;
- troubles visuels de survenue brutale au niveau d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalées soudaines, intenses ou prolongées, d'origine inconnue ;
- perte de connaissance ou évanouissement, avec ou sans convulsions.

Le caractère temporaire des symptômes suggère un accident ischémique transitoire (AIT).

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

- douleur, inconfort, oppression, lourdeur, sensation de pression ou de plénitude au niveau du thorax, du bras ou sous le sternum ;
- légère douleur irradiant dans le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation de plénitude, indigestion ou étranglement ;
- sueurs, nausées, vomissements ou étourdissements ;
- faiblesse extrême, anxiété ou essoufflement ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

### **Tumeurs**

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

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a rapporté que les femmes utilisant un COC présentent un risque relatif légèrement accru (RR=1,24) de développer un cancer du sein. Le risque accru diminue progressivement au cours des 10 années suivant l'arrêt de l'utilisation du COC. Vu que le risque de cancer est rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation du nombre de diagnostics de cancer du sein 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 démontrant un lien de causalité. Le schéma de risque accru observé peut être dû à un diagnostic plus précoce 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 tendent à être cliniquement moins avancés que les cancers diagnostiqués chez les non-utilisatrices.

On a rapporté des cas rares de tumeurs hépatiques bénignes et des cas encore plus rares de tumeurs hépatiques malignes chez les utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont donné lieu à des hémorragies intra-abdominales potentiellement fatales. Il faut envisager le diagnostic de tumeur hépatique

dans le diagnostic différentiel en cas de douleur sévère au niveau de la région supérieure de l'abdomen, d'hépatomégalie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale survenant chez des femmes prenant des COC.

En cas d'utilisation de COC hautement dosés (50 µg d'éthinylestradiol), le risque de cancer endométrial et ovarien est réduit. Cette réduction du risque doit encore être confirmée pour les COC moins dosés.

### **Autres affections**

La composante progestative de Bradley 20 est un antagoniste de l'aldostérone doté de propriétés d'épargne potassique. Dans la plupart des cas, on ne doit pas s'attendre à une augmentation des taux de potassium. Néanmoins, dans une étude clinique menée chez quelques patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et utilisant simultanément des médicaments épargnant le potassium, les taux sériques de potassium ont augmenté légèrement, mais pas significativement, pendant la prise de drospirénone. Dès lors, il est recommandé de contrôler le potassium sérique pendant le premier cycle de traitement chez les patientes présentant une insuffisance rénale et un taux sérique préthérapeutique de potassium situé dans la limite supérieure à la normale, en particulier pendant l'utilisation concomitante de médicaments épargnant le potassium. 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 l'on a rapporté de légères augmentations de la tension sanguine 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'hypertension préalable et durant l'utilisation d'un COC, si une élévation constante ou significative de la tension sanguine ne répond pas correctement au traitement antihypertenseur, il faut interrompre la prise du COC. Lorsqu'on l'estime nécessaire, on peut reprendre l'utilisation de COC si le traitement antihypertenseur a permis la restauration des valeurs tensionnelles normales.

On a rapporté la survenue ou l'aggravation des affections suivantes, tant en cas de grossesse que lors d'utilisation de COC, mais les preuves relatives à l'association avec l'utilisation de COC sont peu concluantes : ictère et/ou prurit lié à une cholestase ; lithiases biliaires ; porphyrie ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome hémolytique et urémique ; chorée de Sydenham ; herpes gestationis ; perte d'audition liée à l'otosclérose.

Les œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes de l'angioedème héréditaire et acquis.

Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à ce que les marqueurs de la fonction hépatique retournent à la normale. En cas de récurrence d'un ictère et/ou d'un prurit cholestatique qui était déjà survenu lors d'une grossesse ou lors d'une utilisation antérieure de stéroïdes sexuels, il est nécessaire d'interrompre la prise du COC.

Bien que les COC puissent exercer un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, il n'existe aucun élément démontrant la nécessité de modifier le schéma thérapeutique chez les diabétiques utilisant des COC faiblement dosés (contenant < 0,05 mg d'éthinylestradiol). Néanmoins, il faut surveiller attentivement les femmes diabétiques, en particulier au début de l'utilisation du COC.

Lors de l'utilisation d'un COC, on a rapporté une aggravation d'une dépression endogène, d'une épilepsie, d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique.

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 occasionnellement se développer, notamment chez les femmes qui présentent des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une tendance au chloasma doivent éviter l'exposition au soleil ou 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 anhydre. Les patients présentant certains problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, une déficience en Lapp lactase ou une malabsorption glucose-galactose qui sont sous régime sans lactose, doivent prendre cette quantité en considération.

### **Examen médical/consultation médicale**

Avant l'instauration ou le rétablissement d'un traitement par Bradley 20, réaliser une anamnèse complète des antécédents médicaux (y compris des antécédents familiaux) et exclure une grossesse. Mesurer la tension artérielle et réaliser 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 de la femme sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris sur les risques liés à la prise de Bradley 20 par rapport aux autres CHC, sur les symptômes de TEV et de TEA, sur les facteurs de risque connus et sur la marche à suivre en cas de suspicion d'une thrombose.

Inciter également la femme à lire attentivement la notice d'information de l'utilisateur et de respecter les conseils fournis. Déterminer la fréquence et la nature des examens sur la base des directives pratiques existantes et les adapter à chaque femme.

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

### **Réduction de l'efficacité**

L'efficacité des COC peut être réduite en cas, par exemple, 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 médicaments concomitants (voir rubrique 4.5).

### **Diminution du contrôle du cycle**

Comme c'est le cas avec tous les COC, des saignements irréguliers (petites pertes de sang ou hémorragies secondaires) peuvent survenir, surtout lors des premiers mois d'utilisation. L'évaluation de tout saignement irrégulier n'est donc significative qu'après un intervalle d'adaptation d'environ trois cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, il faut alors envisager les causes non hormonales et les mesures diagnostiques adéquates sont alors indiquées afin d'exclure la présence d'une malignité ou d'une grossesse. Ces mesures peuvent inclure la réalisation d'un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir pendant la phase des comprimés placebo. Si l'on a pris le COC selon les instructions décrites sous la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Néanmoins, si le COC n'a pas été pris selon ces instructions avant la première hémorragie de privation absente, 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 : Les informations de prescription des produits concomitants doivent être consultées pour connaître les interactions éventuelles.

- Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques menés chez des patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et recevant des médicaments contenant ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, il a été observé des augmentations de transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tel que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez des patients traités par le glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, des augmentations des ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir la rubrique 4.3).

Par conséquent, les utilisatrices de Bradley 20 devront changer pour un autre moyen de contraception (ex. : contraception à base de progestérone seule ou contraception non hormonale) avant de commencer le traitement avec ces associations de médicaments. Bradley 20 peut être réinstauré 2 semaines après le terme du traitement par ces associations de médicaments.

- Effets d'autres médicaments sur Bradley 20

Des interactions peuvent survenir avec les médicaments qui induisent les enzymes microsomiales, ce qui peut entraîner une clairance accrue des hormones sexuelles et peut entraîner des saignements intercurrents et/ou un échec de la contraception.

##### Prise en charge

L'induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est en général observée en l'espace de quelques semaines. Suite à l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut persister pendant environ 4 semaines.

##### Traitement à court terme

Les femmes qui sont traitées par des inducteurs enzymatiques doivent temporairement utiliser une méthode de barrière ou un autre moyen de contraception en plus de la COC. La méthode de barrière doit être utilisée pendant toute la durée de la prise du traitement concomitant, ainsi que pendant 28 jours après son arrêt. Si le traitement s'étend au-delà de la fin des comprimés actifs de la boîte de la COC, les comprimés placebo doivent être jetés et la boîte suivante de la COC doit être débutée immédiatement.

##### Traitement à long terme

Chez les femmes qui sont traitées par des substances actives qui induisent les enzymes hépatiques, un autre moyen de contraception fiable et non hormonal est recommandé.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

*Substances augmentant la clairance des COC (diminution de l'efficacité des COC par une induction enzymatique), par exemple :*

les barbituriques, le bosentan, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, les médicaments contre le VIH (le ritonavir, la névirapine et l'éfavirenz), et, éventuellement, aussi le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les produits contenant du millepertuis (un remède à base de plantes).

*Substances ayant divers effets sur la clairance des COC :*

Lorsqu'administrées en concomitance avec des COC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse – y compris des associations avec des inhibiteurs du virus de l'hépatite C (VHC) – peuvent augmenter ou diminuer la concentration plasmatique des œstrogènes ou des progestines. L'effet net de ces changements peut être cliniquement pertinent dans certains cas.

Par conséquent, les informations sur la prescription de médicaments concomitants contre le VIH/VHC devront être consultées pour identifier les interactions éventuelles et toute recommandation qui y est associée. En cas de doute, une méthode de barrière supplémentaire devrait être utilisée par les femmes traitées par un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

*Substances qui diminuent la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques) :*

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

L'administration concomitante des puissants inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'oestrogène ou du progestatif, ou les deux.

Dans le cadre d'une étude à doses multiples utilisant une association drospirénone (3 mg/jour) + éthinyloestradiol (0,02 mg/jour), l'administration concomitante du kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) pendant 10 jours a multiplié l'ASC<sub>0-24</sub> de la drospirénone et de l'éthinyloestradiol respectivement par 2,7 et 1,4.

Il a été montré que des doses de 60 à 120 mg/jour d'étorixocib multiplient les concentrations plasmatiques de l'éthinyloestradiol respectivement par 1,4 à 1,6, lors de la prise simultanée d'un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinyloestradiol.

- Effets de Bradley 20 sur d'autres médicaments

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

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

Des données cliniques suggèrent que l'éthinyloestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, entraînant une faible augmentation (ex. : la théophylline) ou une augmentation modérée (ex. : tizanidine) de leur concentration plasmatique.

- Autres formes d'interactions

Chez les patients sans insuffisance rénale, l'utilisation concomitante de drospirénone et d'IEC ou d'AINS n'a pas révélé d'effet significatif sur le potassium sérique. Néanmoins, l'utilisation concomitante de Bradley 20 avec des antagonistes de l'aldostérone ou des diurétiques épargnants potassiques n'a pas été étudiée. Dans ce cas, le potassium sérique doit être testé pendant le premier cycle de traitement. Voir également rubrique 4.4.

- Tests de laboratoire

L'usage de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, y compris les paramètres biochimiques de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénale ou rénale ; les concentrations plasmatiques de protéines (de transport), comme la transcortine et les fractions de lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de coagulation et fibrinolyse. Les modifications restent généralement comprises dans les valeurs normales du laboratoire. La drospirénone entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique induite par sa légère activité antiminéralocorticoïde.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Bradley 20 n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Si une grossesse survient pendant la prise de Bradley 20, la préparation doit être immédiatement arrêtée. De vastes études épidémiologiques n'ont révélé ni de risque accru d'anomalies congénitales chez les enfants nés de mères ayant utilisé des COC avant la grossesse, ni d'effet tératogène lorsque la mère avait pris des COC par inadvertance en cours de grossesse.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets indésirables pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 5.3). Sur la base de ces données animales, on ne peut exclure l'existence d'effets indésirables dus à l'action hormonale des composés actifs. Cependant, l'expérience générale avec les COC durant la grossesse n'a pas fourni de preuves en faveur d'un effet indésirable réel dans l'espèce humaine.

Les données disponibles concernant l'utilisation de drospirénone/éthinyloestradiol durant la grossesse sont trop limitées pour pouvoir tirer des conclusions concernant les effets négatifs de Bradley 20 sur la grossesse, la santé du fœtus ou celle du nouveau-né. On ne dispose pas à ce jour de données épidémiologiques pertinentes.

Lorsqu'on réinstaura le traitement par Bradley 20, tenir compte du risque accru de TEV pendant la période de postpartum (voir rubriques 4.2 et 4.4).

##### Allaitement

L'allaitement peut être influencé par les COC dans la mesure où ceux-ci peuvent réduire la quantité de lait maternel et en modifier la composition. Dès lors, l'utilisation des COC ne sera généralement pas recommandée tant que l'enfant allaité ne sera pas complètement sevré. De faibles quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent s'éliminer dans le lait durant l'utilisation d'un COC. Ces quantités peuvent affecter l'enfant.

##### Fertilité

Bradley 20 est indiqué dans la prévention des grossesses. Pour des informations concernant le retour de 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. On n'a pas observé d'effets 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 observés chez les utilisateurs de COC, voir également la rubrique 4.4.

On a rapporté les réactions indésirables suivantes lors de l'utilisation de Bradley 20.

Le tableau ci-dessous présente les réactions indésirables par classes de systèmes d'organes du MedDRA (MedDRA SOCs). Les fréquences sont basées sur les données des essais cliniques. Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction, ainsi que ses synonymes et pathologies apparentées.

**Effets indésirables associés à l'utilisation de Bradley 20 comme contraceptif oral ou dans le traitement de l'acné vulgaire modéré selon les classes de systèmes d'organes du MedDRA et les 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)
<b>Infections et infestations</b>			Candidose	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			Anémie Thrombocythémie	
<b>Affections du système immunitaire</b>			Réaction allergique	Hypersensibilité Exacerbation des symptômes de l'angioedème héréditaire et acquis
<b>Affections endocriniennes</b>			Affection endocrinienne	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			Augmentation de l'appétit Anorexie Hyperkaliémie Hyponatrémie	
<b>Affections psychiatriques</b>	Labilité émotionnelle	Dépression Nervosité Somnolence	Anorgasmie Insomnie	

<b>Affections du système nerveux</b>	Maux de tête	Étourdissements Paresthésies	Vertiges Tremblement	
<b>Affections oculaires</b>			Conjonctivite Sécheresse oculaire Affection oculaire	
<b>Affections cardiaques</b>			Tachycardie	
<b>Affections vasculaires</b>		Migraine Varices veineuses Hypertension	Thromboembolie veineuse (TEV) Thromboembolie artérielle (TEA) Phlébite Affections vasculaires Épistaxis Syncope	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées	Douleurs abdominales Vomissements Dyspepsie Flatulence Gastrite Diarrhée	Augmentation de volume de l'abdomen Affection gastro-intestinale Plénitude gastro-intestinale Hernie hiatale Candidose orale Constipation Bouche sèche	
<b>Affections hépatobiliaires</b>			Douleur biliaire Cholécystite	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Acné Prurit Éruption cutanée	Chloasma Eczéma Alopécie Dermatite acnéiforme Peau sèche Érythème noueux Hypertrichose Affection cutanée Vergetures Dermatite de contact Dermatite photosensible Nodule cutané	Érythème polymorphe
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Mal de dos Douleur dans les extrémités Crampes musculaires		
<b>Affections des organes de reproduction et du</b>	Douleur mammaire Métrorragie*	Candidose vaginale Douleur pelvienne Augmentation de	Dyspareunie Vulvovaginite Hémorragie	

<b>sein</b>	Aménorrhée	volume des seins Sein fibrokystique Saignement utérin/vaginal* Écoulement génital Bouffées de chaleur Vaginite Troubles menstruels Dysménorrhée Hypoménorrhée Ménorragie Sécheresse vaginale Frottis cervical douteux Diminution de la libido	postcoïtale Hémorragie de privation Kyste mammaire Hyperplasie mammaire Néoplasie mammaire Polype cervical Atrophie endométriale Kyste ovarien Augmentation de volume de l'utérus	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Asthénie Sudation accrue Œdème (Œdème généralisé, œdème périphérique, œdème du visage)	Malaise	
<b>Investigations</b>		Prise de poids	Perte de poids	

\*les irrégularités hémorragiques disparaissent habituellement avec la poursuite du traitement

#### **Description de certains effets indésirables**

Un risque accru d'incidents thrombotiques et thromboemboliques artériels et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'accident ischémique transitoire, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observé chez les femmes utilisant un CHC et est abordé d'une manière plus détaillée à la rubrique 4.4.

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés chez des femmes utilisant des COC; ils sont analysés à la rubrique 4.4:

- Troubles thromboemboliques veineux ;
- Troubles thromboemboliques artériels ;
- Hypertension;
- Tumeurs hépatiques ;
- Apparition ou aggravation d'affections pour lesquelles le lien avec l'utilisation de COC n'est pas concluant : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, myomes utérins, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpes gestationis, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique ;
- Chloasma;
- Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt des COC jusqu'à la normalisation des marqueurs de la fonction hépatique.
- Les œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes de l'angioedème héréditaire et acquis.

La fréquence de diagnostic de cancer mammaire est très légèrement accrue parmi les utilisatrices de COC. Le cancer mammaire étant rare chez la femme de moins de 40 ans, le risque excédentaire est faible par

rapport au risque global de cancer mammaire. La relation de causalité avec l'usage de COC est inconnue. Pour tout complément d'information, voir rubriques 4.3 et 4.4.

#### *Interactions*

Des métrorragies et/ou l'échec de la contraception peuvent être induits par des interactions médicamenteuses entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) (voir rubrique 4.5).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

### **4.9. Surdosage**

On n'a pas encore d'expérience de surdosage avec Bradley 20. Sur la base de l'expérience générale des contraceptifs oraux combinés, les symptômes qui peuvent se produire en cas de prise d'une dose excessive de comprimés actifs sont les suivants: nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, léger saignement vaginal. Il n'existe pas d'antidote et le traitement ultérieur doit être symptomatique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique (ATC): Progestatifs et œstrogènes, associations fixes.  
Code ATC : G03AA12

Indice de Pearl pour l'échec de la méthode: 0,41 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % bilatéral: 0,85).

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

L'effet contraceptif de Bradley 20 est basé sur l'interaction de divers facteurs, dont les plus importants sont considérés comme l'inhibition de l'ovulation et les modifications de l'endomètre.

Dans une étude d'inhibition de 3 cycles d'ovulation comparant 3 mg de drospirénone et 0,020 mg d'éthinylestradiol en traitement de 24 jours et de 21 jours, le traitement de 24 jours a été associé à une plus grande inhibition du développement folliculaire. Après l'introduction intentionnelle d'erreurs d'administration au cours du troisième cycle de traitement, une plus grande proportion de femmes du groupe de traitement de 21 jours a montré une activité ovarienne, y compris des ovulations d'échappement, que dans le groupe de femmes recevant le traitement de 24 jours. L'activité ovarienne retrouvait son niveau d'avant traitement pendant le cycle post-traitement chez 91,8 % des femmes ayant reçu le traitement de 24 jours.

Bradley 20 est un contraceptif oral combiné contenant de l'éthinylestradiol et le progestatif drospirénone. À posologie thérapeutique, la drospirénone possède également des propriétés antiandrogéniques et de légères propriétés antiminéralocorticoïdes. Elle n'a pas d'activité œstrogénique, glucocorticoïde et

antigluco-corticoïde. Cela donne à la drospirénone un profil pharmacologique fort similaire à celui de la progestérone naturelle.

Les études cliniques indiquent que les faibles propriétés antiminéralocorticoïdes de 3 mg de drospirénone et 0,020 mg d'éthinylestradiol se traduisent par un léger effet antiminéralocorticoïde.

Deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contre placebo ont été réalisées pour évaluer l'efficacité et la sécurité de 3 mg de drospirénone et 0,020 mg d'éthinylestradiol chez des femmes atteintes d'acné vulgaire modérée.

Après six mois de traitement, 3 mg de drospirénone et 0,020 mg d'éthinylestradiol a induit, par rapport au placebo, une réduction statistiquement significativement plus marquée de 15,6 % (49,3 % contre 33,7 %) des lésions inflammatoires, de 18,5 % (40,6 % contre 22,1 %) des lésions non inflammatoires, et de 16,5 % (44,6 % contre 28,1 %) du nombre total de lésions. En outre, un pourcentage plus important de sujets, 11,8 % (18,6 % contre 6,8 %), a présenté un score 'exempt' ou 'pratiquement exempt' selon l'échelle globale d'évaluation par l'investigateur ISGA (Investigator's Static Global Assessment).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Drospirénone**

#### Absorption

Administrée oralement, la drospirénone est rapidement et quasi totalement absorbée. Des concentrations maximales de la substance active dans le sérum d'environ 38 ng/ml sont atteintes environ 1 à 2 heures après une ingestion unique. La biodisponibilité est comprise entre 76 et 85 %. L'ingestion concomitante de nourriture n'a pas d'influence sur la biodisponibilité de la drospirénone.

#### Distribution

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

La drospirénone est liée à l'albumine sérique et ne se lie pas à la sex hormone binding globulin (SHBG) ni à la corticoid binding globulin (CBG). Seulement 3 - 5 % des concentrations sériques totales de la substance active se retrouvent sous forme du stéroïde libre. L'augmentation induite par l'éthinylestradiol de la SHBG 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. Ses principaux métabolites plasmatiques sont la drospirénone acide, générée par ouverture de l'anneau lactone, et le 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.

#### Elimination

Le taux de clairance métabolique de la drospirénone dans le sérum est de  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. La drospirénone n'est excrétée sous forme inchangée qu'à l'état de traces. Les métabolites de la drospirénone sont excrétés dans les fèces et l'urine avec un rapport d'excrétion d'environ 1,2 à 1,4. La demi-vie d'excrétion des métabolites dans l'urine et les fèces est d'environ 40 heures.

#### Etat d'équilibre

Pendant un cycle de traitement, des concentrations sériques maximales de drospirénone à l'équilibre d'environ 70 ng/ml sont atteintes après environ 8 jours de traitement. Les taux sériques de drospirénone s'accroissent selon un facteur d'environ 3 en fonction du rapport entre la demi-vie terminale et l'intervalle entre les doses.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Les taux sériques de la drospirénone à l'équilibre chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine Clcr: 50 à 80 ml/min) sont comparables à ceux des femmes à fonction rénale normale. Les taux sériques de la drospirénone sont en moyenne 37 % plus élevés chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée (Clcr: 30 à 50 ml/min) par rapport aux femmes à fonction rénale normale. Le traitement par drospirénone a également été bien toléré chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère et modérée. Le traitement par drospirénone n'a montré aucun effet cliniquement significatif sur le taux sérique du potassium.

#### *Insuffisance hépatique*

Dans une étude à dose unique, la clairance orale (Cl/F) était diminuée d'environ 50 % chez des volontaires présentant une insuffisance hépatique modérée comparés à ceux à fonction hépatique normale. Le déclin de la clairance de la drospirénone observé chez les volontaires atteints d'insuffisance hépatique modérée ne s'est pas traduit en une différence apparente en termes de concentrations sériques du potassium. Même en présence d'un diabète et d'un traitement concomitant par spironolactone (deux facteurs qui peuvent prédisposer un patient à l'hyperkaliémie), on n'a pas observé d'augmentation des taux sériques de potassium au-delà de la limite supérieure de la normale. On peut conclure que la drospirénone est bien tolérée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh B).

#### *Groupes ethniques*

On n'a pas observé de différences cliniquement pertinentes de la pharmacocinétique de la drospirénone ou de l'éthinylestradiol entre les femmes japonaises et caucasiennes.

## **Ethinylestradiol**

### Absorption

Après administration orale, l'éthinylestradiol est absorbé rapidement et totalement. Les concentrations sériques maximales sont d'environ 33 pg/ml et sont atteintes dans les 1 à 2 heures suivant l'administration orale unique. La biodisponibilité absolue suite à la conjugaison pré-systémique et au métabolisme de premier passage est d'environ 60 %. La prise concomitante d'aliments a réduit la biodisponibilité de l'éthinylestradiol chez environ 25 % des personnes étudiées, tandis qu'on n'observait aucun changement chez les autres.

### Distribution

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases, la phase de disposition terminale étant caractérisée par une demi-vie d'environ 24 heures. L'éthinylestradiol est fortement lié à l'albumine sérique (environ 98,5 %), mais de façon non spécifique, et il induit une augmentation des concentrations sériques de la SHBG et de la transcortine (CBG). On a déterminé un volume de distribution apparent d'environ 5 l/kg.

### Biotransformation

L'éthinylestradiol subit un métabolisme de premier passage intestinal et hépatique significatif.

L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique et est transformé en de nombreux métabolites hydroxylés et méthylés. Ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et

de conjugués glucuronidés et sulfatés. La clairance métabolique plasmatique 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 de par son mécanisme d'action.

#### Élimination

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

#### État d'équilibre

L'état d'équilibre est atteint au cours de la seconde moitié d'un cycle de traitement et les taux sériques d'éthinylestradiol s'accumulent avec un facteur de 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 aux effets associés à l'action pharmacologique reconnue. En particulier, les études de la toxicité sur la reproduction ont révélé chez les animaux des effets embryotoxiques et fœtotoxiques considérés comme spécifiques à l'espèce. Pour des expositions dépassant celles observées chez les utilisatrices de 3 mg de drospirénone et 0,020 mg d'éthinylestradiol, des effets sur la différenciation sexuelle ont été observés chez les fœtus du rat, mais pas du singe.

## **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 placebo (blancs):**

- **Noyau du comprimé :**
  - Lactose anhydre
  - Povidone K-30 (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 en PVC/PVDC-Al transparente à légèrement opaque. Chaque plaquette contient 24 comprimés pelliculés actifs roses et 4 comprimés pelliculés 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**

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**

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE426982

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

Date de première autorisation : 10 septembre 2012

Date de dernier renouvellement : 11 juillet 2017

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

05/2024