

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dorinelletheramex 0,02 mg/3 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients à effet notoire :

Lactose monohydraté 44 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés ronds, roses

4. DONNÉES CLINIQUES

3.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale

La décision de prescrire Dorinelletheramex 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 Dorinelletheramex en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

3.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Comment prendre Dorinelletheramex

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. Il faut prendre un comprimé par jour pendant 21 jours consécutifs. La plaquette suivante doit être commencée après un intervalle de 7 jours sans pilule, durant lequel une hémorragie de privation apparaît habituellement. Celle-ci commence habituellement 2-3 jours après le dernier comprimé et peut ne pas être terminée lors du commencement de la nouvelle plaquette.

Comment débuter Dorinelletheramex

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

L'utilisation des comprimés doit débuter 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 Dorinelletheramex

De préférence, la femme commencera Dorinelletheramex 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 Dorinelletheramex de préférence le jour même du retrait de l'anneau vaginal ou du patch transdermique, ou au plus tard le jour où la pose suivante était prévue.

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

La femme peut passer de la pilule progestative seule à Dorinelletheramex n'importe quel jour (pour un implant ou un DIU, le jour de leur retrait ; pour 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 interruption de grossesse au cours 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 interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre

Il faut recommander à la femme de commencer le jour 21 à 28 après l'accouchement ou une interruption de grossesse au cours 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 règles suivantes.

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

Oubli de comprimés

Si l'utilisatrice a oublié de prendre un comprimé depuis **moins de 12 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 12 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. Il ne faut jamais arrêter la pilule 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 :

- **Semaine 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 poursuit ensuite la prise des comprimés suivants au moment habituel. De plus, il faut utiliser une méthode de barrière (telle que le port de préservatifs) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours précédents, 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 l'intervalle normal sans prise, plus le risque de grossesse est élevé.

- **Semaine 2**

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.

- **Semaine 3**

Le risque de réduction de la fiabilité est imminent étant donné la proximité de l'intervalle de 7 jours sans comprimés. 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 poursuit ensuite la prise des comprimés suivants au moment habituel. La plaquette suivante sera débutée dès que celle en cours sera terminée, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'intervalle sans pilule entre les deux plaquettes. Il n'y aura probablement aucune hémorragie de privation jusqu'à la fin de la seconde plaquette, mais l'utilisatrice peut présenter de petites pertes de sang ou des hémorragies intercurrentes alors qu'elle prend les comprimés.

2. On peut également conseiller à la femme d'arrêter la plaquette en cours. Elle doit alors respecter un intervalle sans comprimés de 7 jours, incluant les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, puis poursuivre le traitement avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et qu'elle n'a pas eu d'hémorragie de privation au cours du premier intervalle normal sans comprimés, 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, un nouveau comprimé (de remplacement) doit être pris le plus vite possible. Si possible, le nouveau comprimé doit être pris dans les 12 heures suivant le moment de prise habituel. Si plus de 12 heures se sont écoulées, la recommandation relative aux oublis de comprimés, donnée à la rubrique 4.2 « Oubli de comprimés », 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 les règles, la femme doit continuer une autre plaquette de Dorinelletheramex sans respecter d'intervalle sans comprimés. La prolongation de la prise peut durer aussi longtemps qu'elle le souhaite jusqu'à la fin de la deuxième plaquette. Durant cette phase de prolongation, la femme peut présenter des saignements intercurrents ou du spotting. Ensuite, après l'intervalle habituel de 7 jours sans comprimés, la prise de Dorinelletheramex reprend comme d'habitude.

Pour décaler ses règles à un autre jour de la semaine qu'avec son schéma habituel, la patiente peut raccourcir l'intervalle sans pilule suivant 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 de petites pertes de sang durant la prise de la plaquette suivante (exactement comme lorsqu'on retarde les règles).

Information supplémentaire concernant les populations particulières

Population pédiatrique

Dorinelletheramex est uniquement indiqué après la ménarche.

Patientes âgées

Dorinelletheramex n'est pas indiqué après la ménopause.

Patientes souffrant d'insuffisance hépatique

Dorinelletheramex est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'une maladie hépatique sévère. Voir aussi rubriques 4.3 et 5.2.

Patientes souffrant d'insuffisance rénale

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

Mode d'administration

Voie d'administration : voie orale.

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés en présence des affections mentionnées ci-dessous. En cas d'apparition de l'une de ces affections pour la première fois durant l'utilisation du CHC, il faut arrêter immédiatement l'utilisation du médicament.

- 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])
 - Prédilection 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 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)
 - Risque élevé de thromboembolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)
- 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)
 - Prédilection 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 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ou à la présence d'un facteur de risque sévère tel que :
 - diabète s'accompagnant de symptômes vasculaires
 - hypertension sévère
 - dyslipoprotéïnémie 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)

- Utilisation concomitante avec les médicaments contenant les substances ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, des médicaments contenant du glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5)
- 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.

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 Dorinelletheramex.

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 Dorinelletheramex.

Dans les cas avérés ou suspectés de TEV ou TEA, l'utilisation du CHC doit être interrompue. Si un traitement anticoagulant est instauré, un autre mode de contraception adapté doit être débuté en raison du caractère tératogène du traitement anticoagulant (coumarines).

Troubles circulatoires

Risque de thromboembolie veineuse (TEV)

L'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque de thromboembolie veineuse (TEV) par rapport à la non-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 Dorinelletheramex, 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 Dorinelletheramex, 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).

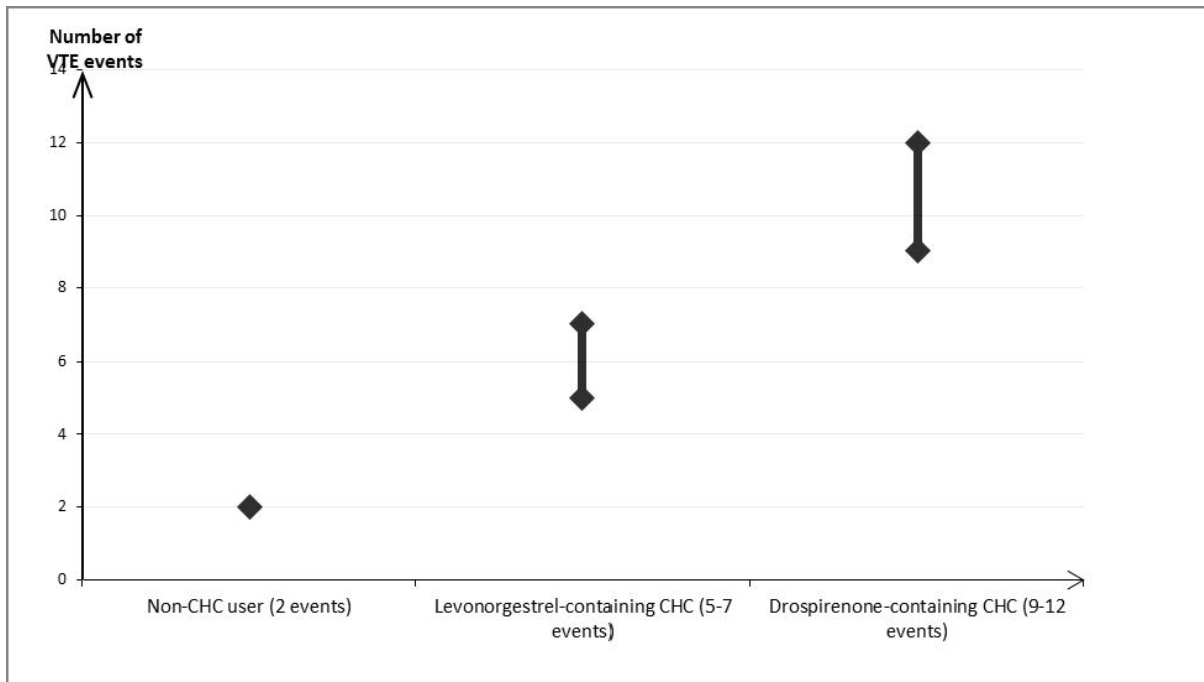
On estime que¹, sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant de la drospirénone, 9 à 12 d'entre elles présenteront une TEV sur une période d'un an, alors qu'environ 6 femmes² présenteront une TEV parmi

¹ 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

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



On a rapporté des cas extrêmement rares de thrombose dans d'autres vaisseaux sanguins, p.ex. au niveau des veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétinienes, chez les utilisatrices de CHC.

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).

Dorinelletheramex 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 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
-------------------	-------------

<p>Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)</p>	<p>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.</p>
<p>Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale au niveau des jambes ou du bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur</p> <p>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</p>	<p>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.</p> <p>Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si la prise de Dorinelletheramex n'a pas été interrompue à l'avance.</p>
<p>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)</p>	<p>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</p>
<p>Autres affections médicales associées à la TEV</p>	<p>Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose</p>
<p>Âge</p>	<p>En particulier au-delà de 35 ans</p>

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 débuter 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).

Dorinelletheramex 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 supérieur 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

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 actuellement 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

Le composant progestatif contenu dans Dorinelletheramex est un antagoniste de l'aldostérone doté de propriétés d'épargne potassique. Dans la plupart des cas, aucune élévation des taux de potassium ne doit être attendue. Dans une étude clinique toutefois, quelques patientes souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée et prenant simultanément des médicaments d'épargne potassique ont montré une augmentation légère, mais non significative, des taux sériques de potassium pendant la prise de drospirénone. Il est dès lors conseillé de surveiller le potassium sérique pendant le premier cycle de traitement chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale et présentant, avant le traitement, un potassium sérique dans les limites supérieures de la normale, et en particulier durant l'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 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.

Des œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes de l'angio-œdème 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 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.

Ce médicament contient 44 mg de lactose par comprimé. Les patientes qui ont des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactose ou de glucose-galactose malabsorption ne doivent pas prendre ce médicament.

Examen médical/consultation médicale

Avant l'instauration ou la réinstauration d'un traitement par Dorinelletheramex, il faut s'informer des antécédents médicaux complets (y compris des antécédents familiaux) et exclure une grossesse. Il convient de mesurer la tension sanguine et de 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 des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Dorinelletheramex 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.

Il y a également lieu d'informer la femme concernant la nécessité de lire attentivement la notice d'information de l'utilisateur et de respecter les conseils fournis. Il faut déterminer la fréquence et la nature des examens sur la base des directives établies et les adapter de manière individuelle à chaque femme.

Il convient d'avertir les femmes que les contraceptifs hormonaux 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, par exemple en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) ou de prise concomitante de médicaments (voir rubrique 4.5).

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, l'hémorragie de privation peut ne pas survenir durant l'intervalle sans comprimés. 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 l'absence de la première hémorragie de privation, ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il faut exclure la présence d'une grossesse avant de poursuivre l'utilisation du COC.

3.5 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.

- Effets d'autres médicaments sur Dorinelletheramex

Des interactions peuvent survenir avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomiales, ce qui peut induire une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et donner lieu à des saignements intercurrents 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, médicaments pour traiter l'infection à VIH (ritonavir, névirapine et éfavirenz) et éventuellement aussi felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate et produits contenant le remède à base de plantes millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Substances induisant des effets variables sur la clairance des COC:

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

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

Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques):

La pertinence clinique d'interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue. L'administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'oestrogène et/ou du progestatif.

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

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

- Effets de Dorinelletheramex sur d'autres médicaments

Les contraceptifs oraux 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 et du midazolam en tant que substrat marqueur, une interaction clinique significatif de la drospirénone à des doses de 3 mg avec le métabolisme médié par le cytochrome P450 d'autres substances actives est peu probable.

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

- Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques menés chez des patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et recevant des médicaments contenant ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, il a été observé des augmentations de transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tel que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez des patients traités par le glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, des augmentations des ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir la rubrique 4.3). Les utilisatrices de Dorinelletheramex doivent donc passer à une autre méthode contraceptive (p. ex. contraception uniquement à base d'un progestatif ou méthodes non hormonales) avant de débiter le traitement par ces schémas thérapeutiques combinés. La prise de Dorinelletheramex peut recommencer 2 semaines après la fin du traitement par ces schémas thérapeutiques combinés.

- Autres formes d'interaction

Chez les patientes sans insuffisance rénale, l'utilisation concomitante de drospirénone et d'IEC ou d'AINS n'a pas exercé d'effet significatif sur le potassium sérique. Néanmoins, l'utilisation concomitante de Dorinelletheramex et d'antagonistes de l'aldostérone ou de diurétiques d'épargne potassique n'a pas été étudiée. Dans ce cas, le potassium sérique doit être testé durant 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 le paramètre de coagulation et fibrinolyse. Les modifications restent généralement comprises dans les valeurs normales du laboratoire. La drospirénone provoque une augmentation de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique induite par sa faible activité antiminéralocorticoïde.

3.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Dorinelletheramex n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Si une grossesse survient pendant la prise de Dorinelletheramex, 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 Dorinelletheramex durant la grossesse sont trop limitées pour pouvoir tirer des conclusions concernant les effets négatifs de Dorinelletheramex sur la grossesse, la santé du fœtus ou celle du nouveau-né. On ne dispose pas à ce jour de données épidémiologiques pertinentes.

L'augmentation du risque de TEV pendant la période du postpartum doit être prise en compte lors de la reprise de Dorinelletheramex (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.

3.7 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.

3.8 Effets indésirables

On a rapporté les réactions indésirables suivantes lors de l'utilisation de Dorinelletheramex :

Le tableau ci-dessous reprend les réactions indésirables par classes de systèmes d'organes MedDRA. Les fréquences sont basées sur les données des essais cliniques.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des réactions indésirables			Fréquence indéterminée
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	

	≥ 1/100 à < 1/10	≥ 1/1 000 à < 1/100	≥10.000 à <1/1.000	
Infections et infestations		Candidose Herpès simplex		
Affections du système immunitaire		Réaction allergique	Asthme	Aggravation des symptômes de l'angio-œdème héréditaire et acquis
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Augmentation de l'appétit		
Affections psychiatriques	Labilité émotionnelle	Dépression Nervosité Trouble du sommeil		
Affections du système nerveux	Céphalées	Paresthésies Vertiges		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Hypoacousie	
Affections oculaires		Troubles de la vision		
Affections cardiaques		Extrasystoles Tachycardie		
Affections vasculaires		Embolie pulmonaire Hypertension Hypotension Migraine Varices	Thromboembolie artérielle (TEA) Thromboembolie veineuse (TEV)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Pharyngite		
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	Nausées Vomissements Gastro-entérite Diarrhée Constipation Trouble gastro-intestinal		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Angio-œdème Alopécie Eczéma Prurit	Érythème noueux, Érythème polymorphe	

		Éruption cutanée Peau sèche Séborrhée Affection cutanée		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Cervicalgie Douleur dans les extrémités Crampes musculaires		
Affections du rein et des voies urinaires		Cystite		
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur mammaire Augmentation de volume des seins Sensibilité des seins Dysménorrhée Métrorragie	Tumeur mammaire Mastose sclérokyستique Galactorrhée Kyste ovarien Bouffées de chaleur Troubles menstruels Aménorrhée Ménorragie Candidose vaginale Vaginite Pertes vaginales Trouble vulvovaginal Sécheresse vaginale Douleur pelvienne Frottis anormal Baisse de la libido		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème Asthénie Douleur Soif excessive Sudation accrue		
Investigations	Prise de poids	Perte de poids		

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction et ses synonymes et affections liées.

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 graves suivants ont été rapportés chez des femmes utilisant des COC ; ils sont examinés à la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :

- 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.

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 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 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.

3.9 Surdosage

On n'a pas encore d'expérience de surdosage avec Dorinelletheramex. Sur la base de l'expérience générale avec les contraceptifs oraux combinés, les symptômes pouvant survenir dans ce cas sont : nausées, vomissements et hémorragies de privation. Une hémorragie de privation peut se produire chez les jeunes filles qui n'ont pas encore eu leurs premières règles si elles prennent ce médicament par erreur. Il n'existe pas d'antidote et le traitement ultérieur doit être symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et œstrogènes, associations fixes.

Code ATC : G03AA12

Indice de Pearl pour l'échec de la méthode : 0,11 (limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % : 0,60).

Indice de Pearl global (échec de la méthode + échec de la patiente) : 0,31 (limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % : 0,91)

L'effet contraceptif de Dorinelletheramex repose sur l'interaction de plusieurs facteurs, dont les plus importants sont l'inhibition de l'ovulation et les modifications endométriales.

Dorinelletheramex est un contraceptif oral combiné contenant de l'éthinylestradiol et de la drospirénone (progestatif). Aux doses thérapeutiques, la drospirénone possède également des propriétés anti-androgènes et légèrement anti-minéralocorticoïdes. Elle n'a pas d'activité œstrogénique, glucocorticoïde ni anti-glucocorticoïde. De ce fait, la drospirénone a un profil pharmacologique qui ressemble étroitement à la progestérone, l'hormone naturelle.

Les études cliniques indiquent que les propriétés légèrement anti-minéralocorticoïdes de Dorinelletheramex entraînent un léger effet anti-minéralocorticoïde.

4.2 Propriétés pharmacocinétiques

Drospirénone

Absorption

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

Distribution

Après administration orale, les taux sériques de drospirénone diminuent, la demi-vie terminale s'élevant à 31 heures.

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

Biotransformation

La drospirénone est largement métabolisée après administration orale. Les principaux métabolites dans le plasma sont la forme acide de la drospirénone, générée par l'ouverture de l'anneau lactonique, et le 4,5-dihydro-drospirénone-3-sulfate, formée par réduction et sulfatation ultérieure. La drospirénone subit également un métabolisme oxydatif catalysé par le CYP3A4.

In vitro, la drospirénone est capable d'inhiber faiblement à modérément les isoenzymes du cytochrome P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4.

Élimination

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 qu'en quantités infimes sous forme inchangée. Les métabolites de la drospirénone sont excrétés avec les selles et les urines selon un rapport d'excrétion d'environ 1,2 à 1,4. La demi-vie d'excrétion des métabolites avec les urines et les selles est d'environ 40 heures.

État d'équilibre

Durant un cycle de traitement, les concentrations maximales à l'état d'équilibre de la drospirénone dans le sérum, équivalant à 70 ng/ml, sont atteintes après 8 jours de traitement. Les taux sériques de drospirénone s'accumulent selon un facteur 3 environ en conséquence du rapport de la demi-vie terminale et de l'intervalle d'administration.

Populations particulières

Effet sur l'insuffisance rénale

Les taux sériques de drospirénone à l'état d'équilibre chez les femmes souffrant d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ClCr, 50-80 ml/min) étaient comparables à ceux des femmes dont la fonction rénale était normale. Les taux sériques de drospirénone étaient en moyenne 37 % plus élevés chez les femmes souffrant d'insuffisance rénale modérée (ClCr, 30 - 50 ml/min) que chez celles dont la fonction rénale était normale. Le traitement par drospirénone était également bien toléré par les femmes souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée. Le traitement par drospirénone ne montrait pas d'effet cliniquement significatif sur la concentration sérique de potassium.

Effet sur l'insuffisance hépatique

Dans une étude en administration unique, la clairance orale (CL/F) était réduite d'environ 50 % chez les volontaires souffrant d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux femmes dont la fonction hépatique était normale. Le déclin observé au niveau de la clairance de la drospirénone chez les volontaires atteintes d'insuffisance hépatique modérée ne s'est pas traduit par une quelconque différence apparente en termes de concentrations sériques de potassium. Même en présence de diabète et de traitement concomitant par spironolactone (deux facteurs susceptibles de prédisposer une patiente à l'hyperkaliémie), aucune élévation des concentrations sériques de potassium au-delà de la limite supérieure de la normale n'a été observée. On peut conclure que la drospirénone est bien tolérée par les patientes souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe B de Child-Pugh).

Groupes ethniques

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique de la drospirénone ou de l'éthinylestradiol entre les femmes japonaises et les femmes 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 présystémique 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 est sujet à une métabolisation significative par effet de premier passage intestinal et hépatique. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique, mais une large variété de métabolites hydroxylés et méthylés différents sont formés et retrouvés sous 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 des isoenzymes CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2 ainsi qu'un inhibiteur basé sur le mécanisme des isoenzymes CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.

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.

4.3 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 l'action pharmacologique connue. En particulier, les études de toxicité sur la reproduction ont révélé des effets embryotoxiques et fœtotoxiques chez les animaux, lesquels sont considérés comme spécifiques à l'espèce. À des expositions dépassant celles des utilisatrices de Dorinelletheramex, on a observé des effets sur la différenciation sexuelle chez les fœtus de rats, mais pas chez les singes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Lactose monohydraté

Amidon (de maïs) prégélatinisé

Povidone

Croscarmellose sodique
Polysorbate 80
Stéarate de magnésium

Enrobage :

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

5.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

5.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes composées d'une feuille en aluminium enfonçable « push-through » et d'un film en PVC/PVDC.

Présentations :

1 x 21 comprimés pelliculés
2 x 21 comprimés pelliculés
3 x 21 comprimés pelliculés
6 x 21 comprimés pelliculés
13 x 21 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

5.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Theramex Ireland Limited

Dorinelletheramex-SKPF
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE399716

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

Date de première autorisation : 8/9/2011.
Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de dernière mise à jour du RCP : 12/2024.
Date de dernière approbation du RCP: 01/2025