

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Armunia 30 - 0,03 mg/3 mg, comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 0,03 mg d'éthinylestradiol et 3 mg de drospirénone.

#### Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 62 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés jaunes et ronds.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire Armunia 30 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 Armunia 30 à celui des autres CHC (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

##### **Mode d'emploi d'Armunia 30**

Les comprimés doivent être pris chaque jour, à peu près au même moment, éventuellement avec un peu de liquide, en respectant l'ordre indiqué sur la plaquette. Prendre un comprimé chaque jour pendant 21 jours consécutifs. Commencer la plaquette suivante après un arrêt de 7 jours pendant lequel se produit habituellement une hémorragie de privation. Celle-ci débute généralement 2 ou 3 jours après le dernier comprimé. Il est possible que cette hémorragie de privation ne soit pas terminée au moment d'entamer la plaquette suivante.

##### **Modalités d'Armunia 30**

- Absence de contraception hormonale antérieure le mois précédent

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

- Relais d'une méthode contraceptive estroprogestative (contraception orale combinée/COC, anneau vaginal ou patch transdermique)

Commencer le traitement par Armunia 30 de préférence le jour qui suit la prise du dernier comprimé actif (dernier comprimé contenant les substances actives) de la précédente COC, ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés, ou le jour suivant la prise du dernier comprimé placebo de la précédente COC. En cas de relais d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, prendre le 1<sup>er</sup> comprimé Armunia 30 de préférence le jour du retrait ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.

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

La femme peut faire le relais à tout moment du cycle s'il s'agit d'une pilule progestative seule (le jour du retrait pour un implant ou un SIU, le jour prévu pour l'injection suivante s'il s'agit d'une forme injectable) mais dans tous les cas, il sera recommandé aux femmes d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de prise du comprimé.

- Après une interruption de grossesse au cours du premier trimestre

La femme peut commencer une contraception immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception complémentaire.

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

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

En cas d'allaitement, voir rubrique 4.6.

### **Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés**

Un retard de **moins de 12 heures** dans la prise d'un comprimé ne modifie pas l'efficacité contraceptive.

Il sera conseillé aux femmes de prendre le comprimé oublié immédiatement dès que cet oubli est constaté; la prise des comprimés suivants s'effectuant à l'heure habituelle.

Si le retard est **supérieur à 12 heures**, la sécurité contraceptive peut être diminuée. En cas d'oubli de comprimés, les deux règles suivantes doivent être connues car nécessaires pour choisir la conduite à tenir:

1. L'intervalle entre 2 plaquettes ne doit jamais dépasser 7 jours
2. Sept jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaires afin d'obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

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

- **Semaine 1**

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

- **Semaine 2**

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

- **Semaine 3**

Le risque de diminution de l'activité contraceptive est maximal en raison de la proximité de l'arrêt de 7 jours.

Il est cependant possible d'empêcher la diminution de l'effet contraceptif en ajustant les modalités de prise des comprimés. Si la femme a pris correctement tous les comprimés pendant les 7 jours précédant l'oubli d'un comprimé, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Il est alors possible de suivre l'un des 2 schémas de prise décrits ci-dessous. Dans le cas contraire, il devra être recommandé aux femmes de suivre le premier schéma de prise et d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 7 jours suivants.

1. Il sera recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, même si deux comprimés doivent être pris en même temps. Les comprimés suivants seront ensuite pris à l'heure habituelle. La plaquette suivante doit être commencée dès la fin de la précédente, c'est-à-dire sans arrêt entre les deux plaquettes. Une hémorragie de privation est peu probable avant la fin de la seconde plaquette, mais des «spottings» (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies peuvent être observées pendant la durée de prise des comprimés.
2. Un arrêt de la prise des comprimés de la plaquette en cours peut alternativement être conseillé aux femmes dans cette situation. Dans ce cas, un arrêt de 7 jours maximum, incluant le nombre de jours où des comprimés ont été oubliés, sera respecté avant de commencer la plaquette suivante.

Chez une femme ayant oublié de prendre un (des) comprimé(s), l'absence d'hémorragie de privation entre les deux plaquettes devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

### **Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux**

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises. Si des vomissements se produisent dans les 3 à 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise. Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir rubrique 4.2). Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette devront être pris.

## Comment retarder les règles ?

La survenue des règles peut être retardée en commençant une nouvelle plaquette d'Armunia 30 sans respecter d'intervalle libre. Les règles peuvent être retardées jusqu'à la fin de la seconde plaquette si nécessaire. Pendant cette période, des métrorragies ou des « spotting » peuvent se produire. Armunia 30 peut ensuite être repris de manière habituelle après l'intervalle libre de 7 jours.

Il est possible de décaler la survenue des règles à un autre jour de la semaine en raccourcissant la durée de l'intervalle libre du nombre de jours nécessaires.

Comme pour un retard de règles, plus l'intervalle entre deux plaquettes est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et de survenue de métrorragies ou de « spotting » lors de la prise des comprimés de la plaquette suivante est important.

## Population pédiatrique

Armunia 30 est uniquement indiqué après la ménarche. Sur la base des données épidémiologiques recueillies auprès de plus de 2 000 adolescentes âgées de moins de 18 ans, aucune donnée n'indique que l'innocuité et l'efficacité du médicament au sein de cette tranche d'âge sont différentes de celles qui ont été observées chez les femmes âgées de plus de 18 ans.

## 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)
  - Prédisposition 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

- Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques;
- Insuffisance rénale sévère ou aiguë;
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne;
- Tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (exemple: organes génitaux ou seins);
- Saignements vaginaux d'origine inconnue;
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Administration concomitante avec les médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, et le dasabuvir, ou médicaments contenant glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (voir rubrique 4.5).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Mises en garde spéciales

- 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 Armunia 30.
- 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 d'Armunia 30 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 qu'Armunia 30 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 d'Armunia 30, 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.

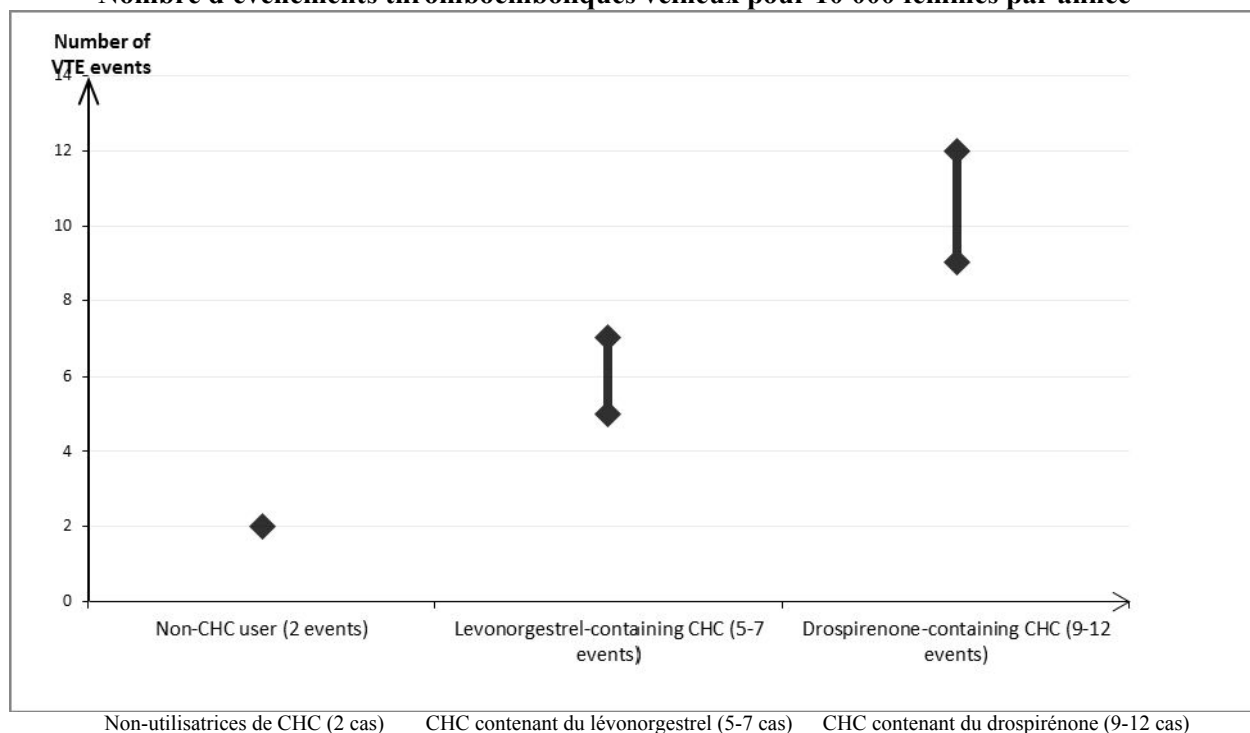
Dans ces deux situations, le nombre de TEV par an sera moins élevé que le nombre prévu pendant la grossesse ou le post-partum.

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

<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 années-femmes, selon un risque relatif pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'environ 2,3 à 3,6

### Nombre d'événements thromboemboliques veineux pour 10 000 femmes par année



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**

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).

Armunia 30 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**

Facteur de risque	Commentaire
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	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 d'Armunia 30 n'a pas été interrompue à l'avance.
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	
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 inexplicable 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). Armunia 30 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

### **Cancers**



Certaines études épidémiologiques suggèrent que les COC pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le papillomavirus virus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous COC. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices d'une COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de COC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous COC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de COC plus fortement dosés (50 µg éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les COC plus faiblement dosés.

### **Autres pathologies**

Armunia 30 contient un progestatif qui est un antagoniste de l'aldostérone ayant des propriétés d'épargne potassique. Dans la plupart des cas, aucune augmentation de la kaliémie n'est attendue. Cependant, dans une étude clinique, une augmentation modérée non significative de la kaliémie a été observée chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée lors de la prise concomitante de drospirénone et de médicaments épargneurs de potassium. De ce fait, il est recommandé de vérifier la kaliémie lors du premier cycle du traitement chez les patientes présentant une insuffisance rénale pour lesquelles la kaliémie est située dans la limite supérieure à la normale avant traitement, en particulier en cas de prise associée de médicaments épargneurs de potassium (voir également rubrique 4.5).

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'une COC.

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous COC: rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate de la contraception orale n'est justifiée que dans ces rares cas. La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant une COC doit faire interrompre celle-ci. Cette contraception pourra éventuellement être reprise après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des COC, bien que la responsabilité des COC n'ait pu être établie: ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

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

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt des COC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récurrence d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter les COC.

Les COC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant une COC faiblement dosée (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'une COC.

Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous COC.

L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous COC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violet.

Chaque comprimé de ce médicament contient 62 mg de lactose. En tenir compte chez les patientes atteintes d'une pathologie héréditaire rare telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose en cas de régime dépourvu de lactose.

### **Examen clinique**

Avant l'instauration ou le rétablissement d'un traitement par Armunia 30, 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 d'Armunia 30 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.

### **Diminution de l'efficacité**

L'efficacité d'une COC peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) ou de prise concomitante de certains traitements (voir rubrique 4.5).

### **Troubles du cycle**

Des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) peuvent survenir sous COC, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si la COC a été suivie telle que décrite dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la COC n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception.

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

NB: l'information relative à la prescription des médicaments associés doit être consultée pour identifier toute interaction éventuelle.

- Effets d'autres médicaments sur Armunia 30

Des interactions peuvent survenir avec les médicaments qui induisent les enzymes microsomiales, ce qui peut entraîner une clairance accrue des hormones sexuelles et peut induire des métrorragies et/ou conduire à l'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 de la boîte de la COC, la boîte suivante de la COC doit être débutée à la suite de la boîte précédente, sans l'intervalle sans pilule habituel.

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 les concentrations plasmatiques 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 diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques) :*

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

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

Dans le cadre d'une étude à doses multiples utilisant une association drospirénone (3 mg/jour) / éthinylestradiol (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'éthinylestradiol 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'éthinylestradiol respectivement par 1,4 à 1,6, lors de la prise simultanée d'un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol.

- Effets d'Armunia 30 sur d'autres médicaments

Les COC peuvent modifier le métabolisme de certaines autres substances actives. Les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent donc être soit augmentées (ex: ciclosporine) ou diminuées (ex: lamotrigine).

Chez des femmes volontaires, des études d'interaction in vivo réalisées avec l'oméprazole, la simvastatine ou le midazolam comme marqueur, ont montré qu'une interaction cliniquement pertinente de la drospirénone à des doses de 3 mg avec le métabolisme via le cytochrome P450 d'autres médicaments était peu probable.

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

- Autres formes d'interactions

Chez les patientes ayant une fonction rénale normale, l'association de drospirénone avec un IEC ou un AINS n'a pas montré d'effet significatif sur la kaliémie. Néanmoins, l'utilisation d'Armunia 30 en association avec les antagonistes de l'aldostérone ou des diurétiques épargneurs de potassium n'a pas été étudiée. Dans ce cas, un dosage de la kaliémie pendant le premier cycle de traitement est recommandé (voir également la rubrique 4.4).

### 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/paritaprévir/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 glécaprévir/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 d'Armunia 30 doivent changer de méthode de contraception (p. ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débiter un traitement avec ces associations de médicaments. Armunia 30 peut être repris 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

- Examens biologiques

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que: les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticostéroïd-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale. En raison de sa légère activité anti-minéralocorticoïde, la drospirénone accroît l'activité rénine plasmatique et l'aldostéronémie.

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

##### **Grossesse**

Armunia 30 n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse sous Armunia 30, son utilisation devra être immédiatement interrompue. De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un COC avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé si un contraceptif a été pris par erreur au cours de la grossesse.

Des études chez l'animal ont montré la présence d'effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement (voir rubrique 5.3). D'après ces données, un effet indésirable dû à l'activité hormonale des principes actifs ne peut être exclu. Cependant, sur la base de l'expérience de l'utilisation des COC pendant la grossesse, un tel effet indésirable n'a pas été observé chez l'homme.

Les données disponibles concernant l'utilisation de drospirénone/éthinylestradiol au cours de la grossesse sont trop peu nombreuses pour permettre de conclure à d'éventuels effets néfastes d'Armunia 30 sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Aucune donnée épidémiologique ne permet à ce jour de conclure.

Lorsqu'on réinstaura le traitement par Armunia 30, tenir compte du risque accru de TEV pendant la période de postpartum (voir rubriques 4.2 et 4.4).

##### **Allaitement**

Les COC pouvant influencer sur la composition quantitative et qualitative du lait maternel, ceux-ci sont généralement déconseillés jusqu'à la fin du sevrage. L'utilisation de COC peut s'accompagner d'une excrétion de faibles quantités de ces contraceptifs et/ou de leurs métabolites dans le lait pouvant avoir un effet chez l'enfant.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Il n'a pas été observé d'effet sur l'aptitude à conduire ou 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.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation d'Armunia 30.

Classification Système-Organe	Fréquence des effets indésirables			
	Fréquent ≥1/100 et <1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 et <1/100	Rare ≥1/10 000 et < 1/1000	Fréquence Indéterminé e (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<b>Infections et infestations</b>			Hypersensibilité Asthme	Exacerbation des symptômes de l'angioedème héréditaire et acquis
<b>Affections psychiatriques</b>	Humeur dépressive	Augmentation de la libido Baisse de la libido		
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées			
<b>Affections auditives</b>			Hypoacousie	
<b>Affections vasculaires</b>	Migraine	Hypertension Hypotension	Thromboembolie veineuse (TEV) Thromboembolie artérielle (TEA)	
<b>Affections gastro- intestinales</b>	Nausées	Vomissements Diarrhée		
<b>Affections de la peau et du tissu sous- cutané</b>		Acné, eczéma, prurit alopécie	Erythème noueux Erythème multiforme	
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Troubles menstruels Saignements intermenstruels Douleurs dans les seins Sensibilité des seins Pertes vaginales	Augmentation du volume des seins Infection vaginale	Ecoulement mammaire	

	Candidose vulvovaginale			
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Rétention hydrique, Prise de poids Perte de poids		

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 observés chez des femmes utilisatrices de COC sont également décrits à la rubrique 4.4 :

- accidents thrombo-emboliques veineux;
- accidents thrombo-emboliques artériels;
- hypertension;
- tumeurs hépatiques;
- survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec les COC n'est pas certaine: maladie de Crohn, colite hémorragique, épilepsie, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome urémique hémolytique, ictère cholestatique;
- chloasma;
- perturbations chroniques ou sévères de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt de la COC jusqu'à normalisation des tests 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 du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans cette augmentation est faible par rapport au risque général de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation d'un COC reste inconnue. Pour plus d'information se reporter aux 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**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec Armunia 30. L'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés montre que les symptômes susceptibles d'apparaître dans un tel cas sont les suivants: nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, petits saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Indice de Pearl pour échec de la méthode: 0,09 (limite supérieure de l'intervalle de confiance 95 % bilatéral: 0,32)

Indice de Pearl global (échec de la méthode + échec de la patiente): 0,57 (limite supérieure de l'intervalle de confiance 95 % bilatéral: 0,90).

L'effet contraceptif d'Armunia 30 repose sur l'interaction de différents facteurs, les plus importants étant l'inhibition de l'ovulation et les modifications de l'endomètre.

Armunia 30 est un contraceptif oral associant l'éthinylestradiol et un progestatif, la drospirénone. Aux doses thérapeutiques, cette dernière possède également des propriétés anti-androgéniques et une légère activité anti-minéralocorticoïde. Elle n'a aucune activité œstrogénique, glucocorticoïde ou anti-glucocorticoïde. La drospirénone est donc dotée d'un profil pharmacologique proche de celui de l'hormone naturelle, la progestérone.

Les études cliniques indiquent que la légère activité anti-minéralocorticoïde d'éthinylestradiol/drospirénone entraîne un effet anti-minéralocorticoïde modéré.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Drospirénone

##### Absorption

Administrée par voie orale, l'absorption de la drospirénone est rapide et presque complète. Après administration unique, le pic de concentration sérique de la substance active, d'environ 38 ng/ml, est atteint en une à deux heures environ. La biodisponibilité est comprise entre 76 et 85 %. La prise concomitante d'aliments n'a pas d'influence sur la biodisponibilité de la drospirénone.

##### Distribution

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

La drospirénone se lie à l'albumine sérique, mais pas à la SHBG (sex hormone binding globulin) ni à la CBG (corticoid binding globulin). Seulement 3 à 5 % des concentrations sériques totales de la substance active se retrouvent sous forme de stéroïde libre. L'augmentation de la SHBG induite par l'éthinylestradiol n'influence pas la liaison de la drospirénone aux protéines sériques. Le volume de distribution apparent moyen de la drospirénone est de  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

##### Biotransformation

Après administration orale, la drospirénone subit un métabolisme intense. Les principaux métabolites plasmatiques sont la drospirénone acide formée par ouverture du noyau lactone et le 3-sulfate de 4,5-dihydrodrospirénone, 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

La clairance métabolique sérique de la drospirénone 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 par voies fécale et urinaire selon un rapport de 1,2 à 1,4. La demi-vie de l'excrétion urinaire et fécale des métabolites est d'environ 40 h.

## Conditions à l'état d'équilibre

Au cours d'un cycle de traitement, à l'état d'équilibre, les concentrations sériques maximales de la drospirénone (environ 70 ng/ml) sont atteintes au bout de 8 jours de traitement. Les taux sériques de drospirénone s'accumulent selon un facteur d'environ 3 en fonction du rapport de la demi-vie terminale et de l'intervalle entre deux prises.

## Populations particulières

### *Insuffisance rénale*

A l'état d'équilibre, chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine Clcr: 50-80 ml/min), les concentrations sériques de drospirénone sont comparables à celles de femmes présentant une fonction rénale normale. Chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée (Clcr: 30-50 ml/min), les concentrations sériques de drospirénone sont en moyenne supérieures de 37 % à celles observées chez des femmes ayant une fonction rénale normale. Le traitement par la drospirénone est également bien toléré par les femmes présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Aucun effet cliniquement significatif d'un traitement par drospirénone sur la kaliémie n'a été observé.

### *Insuffisance hépatique*

Dans une étude à dose unique, la clairance orale (Cl/F) était diminuée d'environ 50 % chez les volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée par rapport à ceux présentant une fonction hépatique normale.

Cette diminution ne s'est pas traduite par une différence apparente en terme de kaliémie. Aucune augmentation des concentrations sériques de potassium au-dessus de la limite supérieure de la normale n'a été observée en cas de diabète et de traitement associé par la spironolactone (deux facteurs de risque d'hyperkaliémie). Il peut être conclu que la drospirénone est bien tolérée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh B).

### *Groupes ethniques*

Aucune différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques de la drospirénone et de l'éthinylestradiol n'a été observée entre les femmes japonaises et caucasiennes.

## **Ethinylestradiol**

### Absorption

Après administration orale, l'absorption de l'éthinylestradiol est rapide et complète. L'ingestion de 30 µg entraîne un pic de concentration plasmatique de 100 pg/ml au bout d'1 à 2 heures. L'éthinylestradiol subit un effet de premier passage important, extrêmement variable d'un sujet à l'autre. La biodisponibilité absolue est d'environ 45 %.

### Distribution

Le volume de distribution apparent de l'éthinylestradiol est de 5 l/kg et sa liaison aux protéines plasmatiques d'environ 98 %. L'éthinylestradiol induit la synthèse hépatique de la SHBG et de la CBG. Au cours d'un traitement par 30 µg d'éthinylestradiol, la concentration de SHBG augmente de 70 à environ 350 nmol/l.

L'éthinylestradiol passe en petites quantités dans le lait maternel (0,02 % de la dose administrée).

### 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 glucuronés et sulfonés. 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.

### Elimination

L'éthinylestradiol n'est pas excrété de façon significative sous forme inchangée. Les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés avec un ratio d'excrétion rénale biliaire de 4/6. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour. La demi-vie d'élimination est de 20 heures.

### Conditions à l'état d'équilibre

L'état d'équilibre est atteint au cours de la seconde partie d'un cycle de traitement et l'éthinylestradiol s'accumule dans le sérum selon un facteur d'environ 1,4 à 2,1.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Chez l'animal, les effets de la drospirénone et de l'éthinylestradiol se limitent à ceux associés à l'action pharmacologique connue. En particulier, au cours des études de reproduction les effets embryo- et fœtotoxiques ont été considérés comme spécifiques à l'espèce animale. Avec une exposition à des doses supérieures à celles utilisées dans éthinylestradiol/drospirénone, un effet sur la différenciation sexuelle a été observé chez les fœtus du rat mais pas du singe.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### **Noyau:**

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Amidon pré-gélatinisé (maïs)

Crospovidone

Povidone

Polysorbate 80

Stéarate de magnésium.

#### **Pelliculage:**

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé

Dioxyde de titane (E 171)

Macrogol 3350  
Talc  
Oxyde de fer jaune (E 172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes de feuille d'aluminium à enfoncer et de film 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.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE399883

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

Date de première autorisation : 15 septembre 2011  
Date de dernier renouvellement : 16 janvier 2014

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

05/2024