

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Annaïs 20 0,02 mg/3 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 0,02 mg d'éthinylestradiol et 3 mg de drospirénone.
Excipient à effet notoire : lactose monohydrate 44 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
Comprimés pelliculés roses, ronds de 5,7 mm de diamètre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire Annaïs 20 doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Annaïs 20 en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie d'administration
Voie orale.

Posologie

Mode d'emploi d'Annaïs 20

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. Prend un comprimé chaque jour pendant 21 jour consécutif. 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'instauration du traitement par Annaïs 20

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

La prise des comprimés doit commencer le 1^{er} 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 Annaïs 20 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^{er} comprimé d'Annaïs 20 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 passer d'une pilule à progestatif seul quand elle le souhaite (d'un implant ou d'un SIU le jour du retrait et d'une préparation injectable le jour où la prochaine injection doit être faite), mais dans tous ces cas, il faut lui conseiller d'utiliser un dispositif de barrière en plus pendant les 7 premiers jours de la prise du comprimé.

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

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

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

Il sera conseillé aux femmes de ne commencer une contraception qu'après 21 à 28 jours. Si cette contraception est démarrée plus tardivement, il leur sera recommandé d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de la prise du contraceptif oral oestroprogestatif 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-hypophyso-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 ou 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 comme suit 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 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 observés 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, devra être 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 3-4 heures suivant la prise du 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. « Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés »). Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) à partir d'une autre plaquette.

Comment retarder les règles ?

La survenue des règles peut être retardée en commençant une nouvelle plaquette d'Annaïs 20 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 spottings peuvent se produire. Annaïs 20 peut ensuite être reprise de façon régulière après l'intervalle libre habituel 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 nécessaire.

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 spottings lors de la prise des comprimés de la plaquette suivante est important.

Information supplémentaire concernant les populations particulières

Population pédiatrique

Annaïs 20 est uniquement indiqué après la ménarche.

Patientes âgées

Annaïs 20 n'est pas indiqué après la ménopause.

Patientes souffrant d'insuffisance hépatique

Annaïs 20 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

Annaïs 20 est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale aiguë. Voir aussi rubriques 4.3 et 5.2.

4.3. Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'un CHC, interrompre immédiatement le traitement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV).
 - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP])
 - Prédilection connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S
 - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4)
 - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4)
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA).
 - Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine)
 - Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT])
 - Prédilection connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
 - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux
 - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
 - diabète avec symptômes vasculaires
 - hypertension artérielle sévère
 - dyslipoprotéinémie sévère
- Affection hépatique sévère 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.

Annaïs 20 est contre-indiqué en administration concomitante avec des médicaments contenant l'association ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir et le dasabuvir, médicaments contenant glecaprévir/ pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**Mises en garde spéciales**

- Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Annaïs 20 doit être discutée avec elle.
- En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation d'Annaïs 20 doit être discutée entre le médecin et la patiente.

- En cas de survenue ou de suspicion de TEV ou de TEA, la contraception orale doit être interrompue. En raison du potentiel tératogène d'un traitement anti-coagulant par dérivés coumariniques, une autre méthode contraceptive appropriée doit être instaurée.
- Troubles circulatoires

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (COC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels qu'Annaïs 20, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Annaïs 20, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

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

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

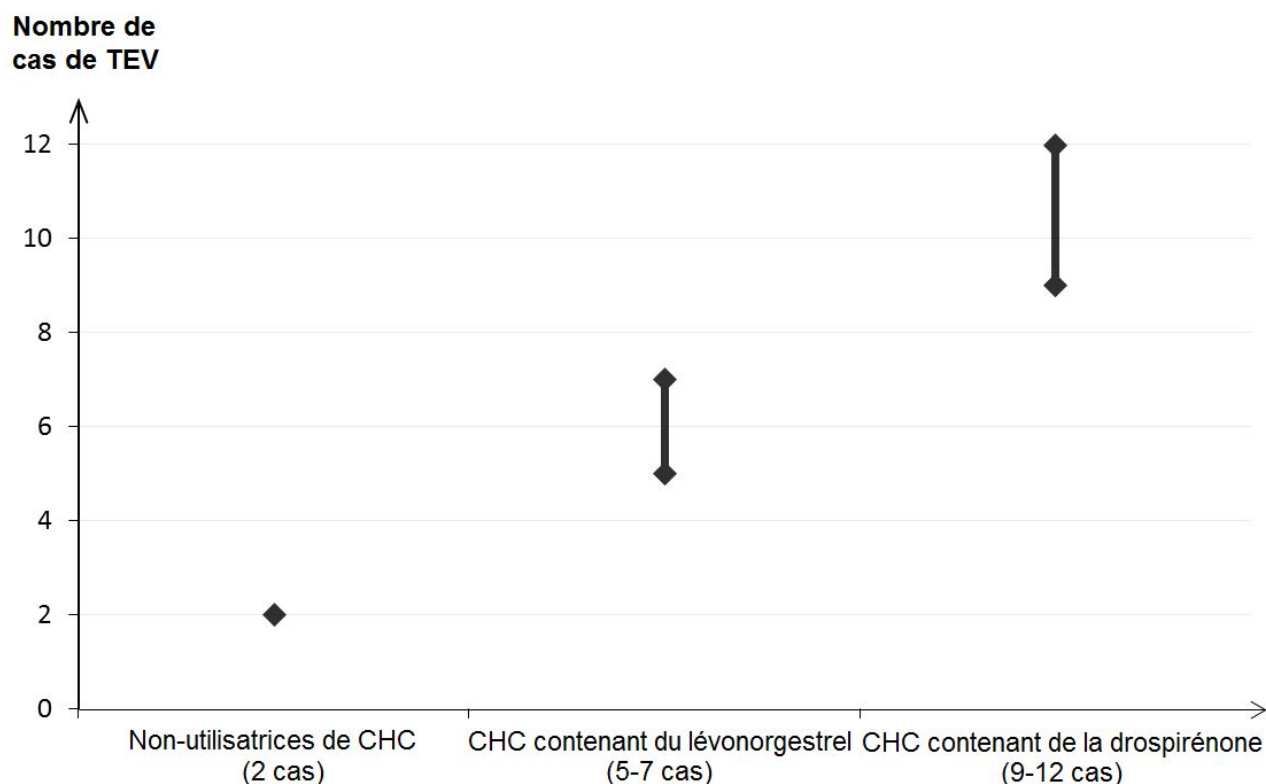
Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

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

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an

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

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



De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, ou rétinienne.

Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Annaïs 20 est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du patch/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 au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si

Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque	Annaïs 20 n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Âge	En particulier au-delà de 35 ans

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

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

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC. Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

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

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

- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

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

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p.

ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Annaïs 20 est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

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

Symptômes de TEA

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

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

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

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

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

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

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs oraux 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 contraception orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une contraception orale.

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 contraception orale 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 contraception orale, 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 contraceptifs oraux.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous contraceptifs oraux, 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 contraceptifs oraux 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 contraceptifs oraux plus faiblement dosés.

- Autres pathologies

Annaïs 20 contient un progestatif 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 patientes 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 contraception orale.

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous contraception orale : 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 contraception orale 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 contraceptifs oraux, bien que la responsabilité des estroprogestatifs 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 déclencher ou aggraver les symptômes de l'angioœdème héréditaire et acquis.

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt des contraceptifs oraux 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 contraceptifs oraux.

Les contraceptifs oraux 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 contraception orale 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 contraception orale.

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

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

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.

Annaïs 20 contient du lactose et du sodium

Ce médicament contient 44 mg de lactose par comprimé. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Annaïs 20, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Annaïs 20 comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

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

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

Diminution de l'efficacité

L'efficacité d'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 (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs oraux, 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 contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale 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

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

- *Effets d'autres médicaments sur Annaïs 20*

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

Prise en charge

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

Traitement à court terme

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

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

Traitement à long terme

Chez les femmes recevant un traitement à long terme par des médicaments inducteurs des enzymes, 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'œstrogènes ou de progestatifs. L'effet net de ces modifications peut s'avérer cliniquement significatif dans certains cas.

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

Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques)

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

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

Dans une étude en administration répétée d'une association de drospirénone (3 mg/jour) / éthinyloestradiol (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'éthinyloestradiol.

Il a été montré que des doses d'étoricoxib allant de 60 à 120 mg/jour augmentent les concentrations plasmatiques de l'éthinyloestradiol 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'éthinyloestradiol.

Les principaux métabolites sanguins de la drospirénone n'impliquent en général pas le cytochrome P450. Les inhibiteurs de ce système enzymatique ne devraient donc pas avoir d'influence sur le métabolisme de la drospirénone.

- *Effets de Annaïs 20 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 substrat marqueur, ont montré qu'une interaction cliniquement significative de la drospirénone à des doses de 3 mg avec le métabolisme d'autres médicaments, médié par le cytochrome P450, est peu probable.

Les données cliniques suggèrent que l'éthinyloestradiol 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)

Par conséquent, les utilisatrices d'Annaïs 20 doivent changer de méthode de contraception (par ex. un contraceptif à base de progestatif seul ou une méthode non hormonale) avant de débiter un traitement avec ces associations de médicaments. Annaïs 20 peut être repris 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

Chez les patientes sans insuffisance rénale, l'utilisation conjointe de drospirénone et d'IECA ou d'AINS n'a pas montré d'effet significatif sur la kaliémie. Néanmoins, l'utilisation conjointe de Annaïs 20 et d'antagonistes de l'aldostérone ou de diurétiques d'épargne potassique n'a pas été étudiée. Dans ce cas, il faut contrôler la kaliémie pendant le premier cycle de traitement (voir également la rubrique 4.4).

- *Autres formes d'interactions*

Examens biologiques

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs 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/lipoprotéïques, 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

Annaïs 20 n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse sous Annaïs 20, 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 contraceptif oral 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 chez l'animal, 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 contraceptifs oraux pendant la grossesse, un tel effet indésirable n'a pas été observé chez l'homme.

Les données disponibles concernant l'utilisation d'Annaïs 20 au cours de la grossesse sont trop peu nombreuses pour permettre de conclure à d'éventuels effets néfastes d'Annaïs 20 sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Aucune donnée épidémiologique ne permet à ce jour de conclure.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise d'Annaïs 20 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

Les contraceptifs hormonaux pouvant influencer sur la composition quantitative et qualitative du lait maternel, ceux-ci sont généralement déconseillés jusqu'à la fin de l'allaitement. L'utilisation de

contraceptifs oraux 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 contraceptifs oraux.

4.8. Effets indésirables

En ce qui concerne les effets indésirables graves chez les utilisatrices de COC, voir rubrique 4.4.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation d'Annaïs 20 :

Effets indésirables associés à l'utilisation d'Annaïs 20 en tant que contraceptif ou dans le traitement de l'acné modéré selon la terminologie et la classification système-organe MedDRA.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables			
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Rare (≥1/10 000 à <1/1000)	Fréquence inconnue
Infections et infestations		Candidose Herpes simplex		
Affections du système immunitaire		Réaction allergique	Asthme	Exacerbation des symptômes de l'angioœdème héréditaire et acquis
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Augmentation de l'appétit		
Affections psychiatriques	Labilité émotionnelle	Dépression Nervosité Troubles du sommeil		
Affections du système nerveux	Maux de tête	Paresthésie Vertiges		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Hypoacousie	
Affections oculaires		Vision anormale		
Affections cardiaques		Extrasystoles Tachycardie		
Affections vasculaires		Hypertension Hypotension Migraine Varices	Thromboembolie veineuse (TEV) Thromboembolie artérielle (TEA)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Pharyngite		
Affections gastro-	Douleurs	Nausées		

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables			
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Rare (≥1/10 000 à <1/1000)	Fréquence inconnue
intestinales	abdominales	Vomissements Gastroentérite Diarrhée Constipation Troubles gastro-intestinaux		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Angioedème Alopécie Eczéma Prurit Rash Peau sèche Séborrhée Troubles cutanés	Erythème noueux Erythème polymorphe	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur du cou Douleur aux extrémités Crampes musculaires		
Affections du rein et des voies urinaires		Cystite		
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs mammaires Augmentation du volume mammaire Sensibilité mammaire Dysménorrhée Métrorragie	Cancer du sein Maladie fibrokystique Galactorrhée Kyste ovarien Bouffées de chaleur Troubles menstruels Aménorrhée Ménorragie Candidose vaginale Vaginite Décharge vaginale Troubles vulvovaginaux Sécheresse vaginale Douleurs pelviennes Frottis cervical douteux (test de Papanicolaou) Diminution de la libido		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème Asthénie Douleur Soif excessive Hypersudation		
Investigations	Prise de poids	Perte de poids		

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé afin de décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et pathologies liées.

Description de certains effets indésirables particuliers

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

Les effets indésirables graves suivants qui ont été rapportés chez des femmes utilisant des COC sont commentés à la rubrique 4.4. :

- accidents thromboemboliques veineux,
- accidents thromboemboliques artériels,
- hypertension,
- tumeurs hépatiques,
- apparition 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 d'une COC jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique,

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 global de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation de COC reste inconnue. Pour plus d'information se reporter aux 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, certains antibiotiques) 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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via

En Belgique : L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet: www.notifierunefetindesirable.be -E-mail: adr@fagg-afmps.be

En Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec Annaïs 20.

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 hémorragies de privation. Une hémorragie de privation peut se produire chez les 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 doit être purement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Contraceptifs hormonaux à usage systémique, Progestatifs et Estrogènes. Associations Fixes
Code ATC : G03AA12

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

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

L'effet contraceptif d'Annaïs 20 repose sur l'interaction de différents facteurs, les plus importants étant l'inhibition de l'ovulation et les modifications de l'endomètre.

Annaïs 20 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 oestrogénique, 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'Annaïs 20 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 est largement métabolisée. Les principaux métabolites plasmatiques sont la drospirénone acide, formée par ouverture du noyau lactone et le 3-sulfate de 4,5-dihydrodrospirénone, formé 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

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

Effet sur l'insuffisance rénale

A l'état d'équilibre, chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine Cl_{cr}, 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 (Cl_{cr}, 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.

Effet sur l'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 de la clairance de la drospirénone 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. Après administration orale unique, le pic de concentration sérique de 33 pg/ml est atteint en 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue résultant d'une conjugaison pré-systémique et d'un premier passage est d'environ 60 %. La prise concomitante de nourriture diminue la biodisponibilité de l'éthinylestradiol d'environ 25 % chez les sujets étudiés alors qu'aucun changement n'est observé chez les autres.

Distribution

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en 2 phases : la phase terminale est caractérisée par une demi-vie d'environ 24 heures. L'éthinylestradiol se lie fortement mais non spécifiquement à l'albumine sérique (environ 98,5 %) ; il induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG et de CBG (Corticoid Binding Globulin). Le volume apparent de distribution est d'environ 5 l/kg.

Biotransformation

L'éthinylestradiol subit une métabolisation significative par effet de premier passage intestinal et hépatique. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique, mais une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés sont formés, ces derniers se présentant sous la forme de métabolites libres et sous la forme de métabolites glucuroconjugués et sulfoconjugués. La 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.

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.

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 2,0 à 2,3.

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 embryotoxiques ont été considérés comme spécifiques à l'espèce animale. Avec une exposition à des doses supérieures à celles utilisées dans Annaïs 20, 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 du comprimé**

Lactose monohydraté
Amidon prégélatinisé (maïs)
Povidone K-30 (E1201)
Sodium croscarmellose
Polysorbate 80 (E433)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage du comprimé

Poly (alcool vinylique)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée transparente à légèrement opaque en PVC/PVDC/Al.

Boîtes de 1x 21, 2x 21, 3x 21, 6x 21 et 13x 21 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Ceres Pharma SA
Kortrijksesteenweg 1091 bus B
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE660803
LU2023040093 – 0942951 (1x21) – 0942965 (2x21) – 0942979 (3x21) – 0942982 (6x21) – 0942996 (13x21)

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

Date de première autorisation : 07/11/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 01/2025