Yasminelle

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Yasminelle 0,02 mg/3 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 0,020 mg d'éthinylestradiol (sous forme de betadex clathrate) et 3 mg de drospirénone.

Excipient à effet notoire: lactose 46 mg (sous forme de lactose monohydraté 48,18 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés rose pâle, ronds à faces convexes, une face marquée avec les lettres « DS » dans un hexagone régulier.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire Yasminelle 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 Yasminelle en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration: voie orale

Posologie

Comment prendre Yasminelle ?

Les comprimés doivent être pris chaque jour environ au même moment, avec un peu de liquide si nécessaire, en respectant l'ordre indiqué sur la plaquette. Il faut prendre un comprimé chaque jour pendant 21 jours consécutifs. Commencer chaque plaquette suivante après un intervalle de 7 jours sans comprimés ; au cours de cet intervalle, il se produit habituellement une hémorragie de privation. Celle-ci débute généralement 2 à 3 jours après le dernier comprimé et il est possible qu'elle ne soit pas terminée au moment d'entamer la plaquette suivante.

Comment commencer Yasminelle ?

- Pas d'utilisation de contraception hormonale antérieure (au cours du mois précédent) :

La prise des comprimés doit commencer au jour 1 du cycle naturel de la femme (c'est-à-dire le premier jour de ses règles).

- Relais d'une méthode contraceptive estroprogestative (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou patch transdermique)

La femme doit prendre le 1er comprimé de Yasminelle de préférence le jour qui suit la prise du dernier comprimé actif (dernier comprimé contenant les substances actives) du COC précédent, et au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés, ou le jour suivant la prise du dernier comprimé placebo du COC précédent. En cas de relais d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, prendre le 1er comprimé de Yasminelle de préférence le jour du retrait et au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose de l'anneau ou du patch.

- Relais d'une méthode par un progestatif seul (pilule progestative seule, produit injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif

La femme peut changer n'importe quel jour de la pilule progestative seule (s'il s'agit d'un implant ou d'un SIU le jour du retrait et s'il s'agit d'un produit injectable le jour prévu pour l'injection suivante), mais dans ces différents cas, il faut recommander à la femme l'utilisation supplémentaire d'une méthode barrière pendant les 7 premiers jours de prise de comprimés.

- Après un avortement durant le premier trimestre :

La femme peut commencer immédiatement. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire qu'elle prenne des mesures contraceptives supplémentaires.

- Après un accouchement ou un avortement durant le deuxième trimestre :

Il faut conseiller à la femme de commencer la contraception du jour 21 au jour 28 après l'accouchement ou l'avortement survenu au deuxième trimestre. Si la femme commence la contraception plus tard, il faut lui recommander d'utiliser en plus une méthode barrière pendant les 7 premiers jours. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient d'exclure une grossesse ou la femme doit attendre ses premières règles avant de réellement commencer le COC.

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

Conduite à tenir en cas de comprimés oubliés

Si l'utilisatrice a **moins de 12 heures** de retard pour prendre un comprimé, la protection contraceptive n'est pas compromise. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle s'en souvient et prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle.

Si elle a **plus de 12 heures** de retard pour prendre un comprimé, la protection contraceptive peut être réduite. Les deux règles de base suivantes peuvent dicter la conduite à tenir en cas de comprimés oubliés :

1. La prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.

2. Il faut 7 jours de prise ininterrompue de comprimés pour obtenir une inhibition adéquate de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les conseils suivants peuvent donc être donnés pour la pratique quotidienne :

- Semaine 1

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en souvient, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Ensuite elle continue à prendre les comprimés suivants à leur heure habituelle. De plus, une contraception barrière, par exemple un préservatif, doit être utilisé pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédents, il faut envisager la possibilité d'une grossesse. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et plus ils sont proches de l'intervalle normal sans comprimés, plus le risque de grossesse est élevé.

- Semaine 2

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en souvient, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Ensuite elle continue à prendre les comprimés suivants à leur heure habituelle. Si la femme a pris ses comprimés correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, il n'est pas nécessaire d'utiliser des mesures contraceptives supplémentaires. Toutefois, si la femme a oublié plus d'un comprimé, il faut lui recommander de prendre des précautions supplémentaires pendant 7 jours.

- Semaine 3

Le risque de diminution de la fiabilité est imminent en raison de la proximité de l'intervalle de 7 jours sans comprimés. Il est cependant encore possible d'empêcher la diminution de la protection contraceptive en ajustant le schéma de prise des comprimés. Si l'on respecte l'une des deux options décrites ci-dessous, il n'est pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives supplémentaires, à condition que la femme ait pris correctement tous les comprimés durant les 7 jours précédant l'oubli du premier comprimé oublié. Si tel n'est pas le cas, elle doit suivre la première des deux options présentées ci-dessous et prendre également des mesures contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en souvient, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Ensuite elle continue à prendre les comprimés suivants à leur heure habituelle. La plaquette suivante doit être commencée dès la fin de la précédente, c'est-à-dire qu'il ne doit pas y avoir d'interruption entre deux plaquettes. Il est peu probable que l' utilisatrice ait une hémorragie de privation avant la fin de la seconde plaquette, mais elle peut avoir du spotting ou une hémorragie de rupture au cours des jours où elle prend les comprimés.

2. On peut également conseiller à la femme d'interrompre la prise des comprimés de la plaquette en cours. Elle doit alors intercaler un intervalle de maximum 7 jours sans comprimés, incluant les jours où elle avait oublié des comprimés, et ensuite poursuivre avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et qu'ensuite elle n'a pas d'hémorragie de privation lors du premier intervalle normal sans comprimés, il convient d'envisager l'éventualité d'une grossesse.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (tels que vomissements et de diarrhée sévère), l'absorption peut être incomplète et des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises.

Si des vomissements se produisent dans les 3 à 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, la femme doit prendre un nouveau comprimé (de remplacement) dès que possible. Ce nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure normale de prise des comprimés. Si plus de 12 heures se sont écoulées, on appliquera les mêmes consignes que celles pour les comprimés oubliés, voir rubrique 4.2 « Conduite à tenir en cas de comprimés oubliés »). Si la femme ne veut pas modifier le schéma habituel de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette.

Comment retarder une hémorragie de privation

Pour reporter les règles, la femme doit poursuivre avec une nouvelle plaquette sans intercaler d'intervalle sans comprimés. Le report peut être maintenu aussi longtemps qu'on le souhaite jusqu'à la fin de la seconde plaquette. Durant le report, la femme peut avoir une hémorragie de rupture et du spotting. La prise régulière de Yasminelle reprend après l'intervalle habituel de 7 jours sans comprimés.

Si la femme souhaite faire débuter ses règles un autre jour de la semaine que celui auquel elle est habituée avec le schéma en cours, on peut lui conseiller de raccourcir la durée de son premier intervalle suivant sans comprimés d'autant de jours qu'elle le désire. Plus l'intervalle devient court, plus grand est le risque qu'elle n'aura pas d'hémorragie de privation et qu'elle aura une hémorragie de rupture ou du spotting au cours de la plaquette suivante (comme lors du report des règles).

Information supplémentaire concernant les populations particulières

Population pédiatrique
Yasminelle est uniquement indiqué après la ménarche.

Patientes âgées
Yasminelle n'est pas indiqué après la ménopause.

Patientes souffrant d'insuffisance hépatique
Yasminelle 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
Yasminelle 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. Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois au cours de l'utilisation de CHC, il faut immédiatement interrompre le médicament.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

- Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP])
- Prédisposition 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])
- Prédisposition 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 manifeste ou antécédent d'affection hépatique sévère, tant que les paramètres de la fonction hépatique ne se sont pas normalisés.
- Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale aiguë.
- Présence ou anamnèse de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes)
- Présence ou suspicion d'affections malignes dépendant de stéroïdes sexuels (p. ex. : des organes génitaux ou des seins).
- Saignements vaginaux dont le diagnostic n'a pas été établi.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Yasminelle est contre-indiqué en administration concomitante avec les médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et du dasabuvir ou des médicaments contenant du glécaprévir/pibrentasvir ou du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

- Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Yasminelle 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 de Yasminelle doit être discutée entre le médecin et la patiente.

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

- Troubles circulatoires

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) 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 que Yasminelle, 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 Yasminelle, 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.

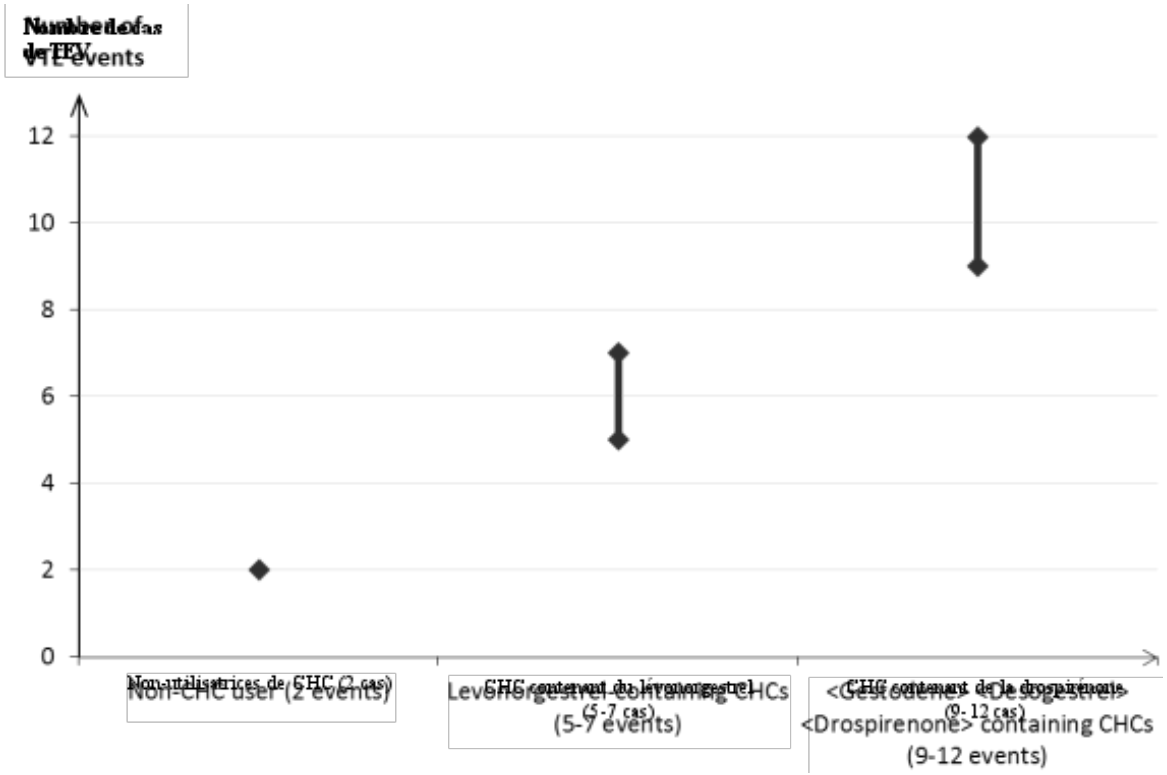
Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime[1] 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 6[2] 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



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 rétiniennes.

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).

Yasminelle 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/m²)	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 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	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du dispositif transdermique/de la pilule/de l'anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines 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 Yasminelle 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 « Fécondité, 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). Yasminelle 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.

- Tumeurs

Une augmentation du risque de cancer du col utérin chez les utilisatrices au long terme de COC (> 5 ans) a été rapportée dans plusieurs études épidémiologiques, mais quant à savoir dans quelle mesure cette observation est imputable à des facteurs de confusion (tels que le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le papillomavirus humain (HPV)) , cette question reste controversée.

Une méta analyse de 54 études épidémiologiques a rapporté qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) qu'un cancer du sein soit diagnostiqué chez les femmes qui utilisent actuellement un COC. Ce risque accru disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt de l'utilisation du COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supplémentaire de diagnostics de cancer du sein chez les utilisatrices actuelles ou récentes de COC demeure faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études n'apportent aucun élément d'une relation de causalité. Il est possible que cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes n'ayant jamais utilisé un COC ont tendance à être à un stade cliniquement moins avancé que chez les femmes qui n'ont jamais utilisé de COC.

Quelques rares cas de tumeurs hépatiques bénignes ont été rapportés, et encore plus rarement, de tumeurs hépatiques malignes chez des

utilisatrices de COC. Dans quelques cas isolés, ces tumeurs ont donné lieu à des hémorragies intraabdominales menaçant le pronostic vital. Le diagnostic différentiel doit envisager une tumeur hépatique en cas de douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, d'hypertrophie du foie ou de signes d'hémorragie intraabdominale chez des femmes sous COC.

L'utilisation de contraceptifs oraux plus fortement dosés (50 μg éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Cette observation doit encore être confirmée pour les contraceptifs oraux faiblement dosées.

- Autres pathologies

Le composant progestatif de Yasminelle est un antagoniste de l'aldostérone qui possède 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 légère mais non significative de la kaliémie a été observée chez des patientes présentant une insuffisance rénale légère à modérée pendant la prise concomitante de drospirénone et de médicaments d'épargne potassique. 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 de la normale avant traitement, en particulier en cas de prise associée de médicaments d'épargne potassique (voir également la rubrique 4.5).

Les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie peuvent présenter un risque accru de pancréatite en cas d'utilisation d'un COC.

Bien qu'une légère augmentation de la pression artérielle ait été rapportée chez de nombreuses femmes sous COC, les élévations cliniquement significatives sont rares. Une interruption immédiate de la contraception orale n'est justifiée que dans ces rares cas. Si, au cours de l'utilisation de COC en présence d'une hypertension artérielle préexistante, les valeurs tensionnelles restent constamment élevées ou si une hypertension artérielle significative ne réagit pas suffisamment à un traitement antihypertenseur, il faut interrompre le COC. Si on le considère comme approprié, on peut reprendre l'utilisation de COC si on peut obtenir la normalisation des valeurs tensionnelles sous traitement antihypertenseur.

L'apparition ou l'aggravation des affections suivantes a été rapportée tant pendant la grossesse qu'au cours de l'utilisation de COC, sans qu'aucun lien de causalité n'ait été établi avec l'utilisation de COC: ictère et / ou prurit lié à une cholestase ; lithiase biliaire ; porphyrie ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome hémolytique et urémique ; chorée de Sydenham ; herpès gravidique ; perte auditive par otosclérose.

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'un angio-oedème héréditaire et acquis.

Des troubles fonctionnels hépatiques aigus ou chroniques peuvent nécessiter l'arrêt de l'utilisation de COC jusqu'à la normalisation des paramètres de la fonction hépatique. La récidive d'un ictère cholestatique et / ou d'un prurit lié à une cholestase apparue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones sexuelles exige l'arrêt des COC.

Bien que les COC puissent exercer un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose, rien ne prouve qu'il soit nécessaire de modifier le schéma thérapeutique des diabétiques utilisant un COC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être attentivement surveillées, en particulier au stade précoce de l'utilisation de COC.

Une aggravation de l'épilepsie, d'une maladie de Crohn et d'une rectocolite hémorragique a été rapportée lors de l'utilisation de COC.

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

Un chloasma peut parfois se produire, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets lorsqu'elles prennent un COC.

Ce médicament contient 46 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.

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Yasminelle 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 Yasminelle 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'un COC peut p. ex. être altérée en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) ou de prise concomitante de médicaments (voir rubrique 4.5).

Altération du contrôle du cycle

Des saignements irréguliers (spotting ou hémorragies de rupture) peuvent survenir sous tout COC, en particulier au cours des premiers mois d'utilisation. L'évaluation de saignements irréguliers n'a donc de sens qu'après un temps d'adaptation d'environ trois cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou ne se produisent qu'après des cycles jusque là réguliers, des causes non hormonales doivent alors être envisagées et des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure toute tumeur maligne ou grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, il est possible qu'aucune hémorragie de privation ne survienne au cours de l'intervalle sans comprimés. Si le COC a été pris

selon les instructions décrites dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si le COC n'a pas été pris selon les instructions dans la période précédant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation font défaut, on doit exclure une grossesse avant de poursuivre l'utilisation du COC.

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

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

- Effets d'autres médicaments sur Yasminelle

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

Prise en charge

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

Traitement à court terme

Les femmes recevant un traitement par des médicaments inducteurs des enzymes doivent utiliser temporairement, en plus du COC, une méthode barrière ou une autre forme de contraception. La méthode barrière doit s'utiliser pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours suivant son arrêt. Si l'administration du médicament concomitant persiste au-delà de la fin de la prise des comprimés de la plaquette de COC en cours, entamer directement la plaquette suivante dès la fin de la plaquette en cours, sans respecter la pause habituelle sans comprimés.

Traitement à long terme

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

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

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

Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine, 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) / éthinylestradiol (0,02 mg/jour), l'administration concomitante de l'inhibiteur puissant du CYP3A4 qu'est le kétoconazole pendant 10 jours a entraîné une augmentation de l'ASC(0-24h) d'un facteur 2,7 pour la drospirénone et d'un facteur 1,4 pour l'éthinylestradiol.

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

- Effets de Yasminelle sur d'autres médicaments :

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

Des études d'inhibition in vitro chez des femmes volontaires 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'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, ce qui entraîne une augmentation faible (p. ex. théophylline) ou modérée (p. ex. tizanidine) de leur concentration sérique.

- Interactions pharmacodynamiques

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

Dès lors, les utilisatrices de Yasminelle doivent changer de méthode de contraception (p. ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débuter un traitement par ces associations de médicaments. Yasminelle peut être réinstauré 2 semaines après la fin du traitement par 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 Yasminelle 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 de laboratoire, dont les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques des protéines (de transport) (p. ex. de la transcortine (corticosteroid-binding globulin) et des fractions lipidiques / lipoprotéiniques), les paramètres du métabolisme glucidique et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications demeurent généralement dans les limites de la normale pour le laboratoire. En raison de sa légère activité anti-minéralocorticoïde, la drospirénone induit un accroissement de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Yasminelle n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Si une grossesse survient sous Yasminelle, son utilisation devra être immédiatement arrêtée. Des études épidémiologiques menées à large échelle n'ont pas révélé de risque accru d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un COC avant la grossesse, ni d'effet tératogène en cas de prise accidentelle d'un COC au cours de la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets indésirables pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 5.3). D'après ces données obtenues chez l'animal, il est impossible d'exclure la présence des effets indésirables dus à l'activité hormonale des substances actives. Cependant, l'expérience générale acquise avec les COC pendant la grossesse n'a pas mis en évidence d'effet indésirable réel chez l'être humain.

Les données disponibles concernant l'utilisation de Yasminelle pendant la grossesse sont trop limitées pour permettre de formuler des conclusions sur les effets délétères de Yasminelle sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. On ne dispose à l'heure actuelle d'aucune donnée épidémiologique pertinente.

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

Allaitement

Les COC peuvent avoir une influence sur l'allaitement, car ils peuvent diminuer la quantité de lait maternel et modifier sa composition. L'utilisation de COC n'est donc généralement pas recommandée avant que la mère n'ait complètement arrêté l'allaitement. Pendant l'utilisation de COC de faibles quantités des stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétés dans le lait maternel. Ces quantités peuvent avoir un effet sur l'enfant.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés On n'a observé aucun effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines chez les utilisatrices de COC.

4.8 Effets indésirables

Pour consulter les effets indésirables sévères rapportés chez les utilisatrices de COC, voir aussi la rubrique 4.4.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de Yasminelle :

Le tableau ci-dessous rapporte les effets indésirables selon la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes (MedDRA SOCs). Les fréquences sont basées sur les données issues des essais cliniques.

Classes de système d'organes (MedDRA)	Fréquence des effets indésirables			
	Fréquent ≥1/100, <1/10	**Peu fréquent** ≥1/1,000, <1/100	**Rare** ≥1/10,000, <1/1,000	**Fréquence indéterminée**
Infections et infestations		Candidose Herpes simplex		
Affections du système immunitaire		Réaction allergique	Asthme	Exacerbation des symptômes d'un angio-oedème 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	Céphalées	Paresthésie Vertiges		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Hypoacousie	
Affections oculaires		Troubles de la vue		
Affections cardiaques		Extrasystoles Tachycardie		
Affections vasculaires		Embolie pulmonaire Hypertension Hypotension Migraine Varices	Thrombo-embolie veineuse (TEV) Thrombo-embolie artérielle (TEA)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Pharyngite		

Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales	Nausées Vomissements Gastroentérite Diarrhée Constipation Troubles gastro-intestinaux		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Alopécie Eczéma Prurit Éruption cutanée Peau sèche Séborrhée Affections cutanées	Erythème noueux Erythème polymorphe	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur au niveau de la nuque Douleur dans les extrémités Crampes musculaires		
Affections du rein et des voies urinaires		Cystite		
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur mammaire Augmentation du volume mammaire Sensibilité mammaire Dysménorrhée Métrorrhagie	Néoplasme mammaire Maladie fibrokystique du sein Galactorrhée Kyste ovarien Bouffées de chaleur Troubles menstruels Aménorrhée Ménorragie Candidose vaginale Vaginite Pertes vaginales Troubles vulvo-vaginaux Sécheresse vaginale Douleurs pelviennes Frottis Papanicolaou suspect 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 a été utilisé afin de décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et pathologies apparentées.

Déclaration 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 sévères suivants, commentés à la rubrique 4.4. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » ont été rapportés chez des femmes utilisant des COC :

- Affections thromboemboliques veineuses
- Affections thromboemboliques artérielles
- Hypertension

- Tumeurs hépatiques
- Apparition ou aggravation d'affections pour lesquelles l'association avec l'utilisation de COC n'est pas prouvée de manière univoque: maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, myomes utérins, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique
- Chloasma
- Des troubles aigus et chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt de l'utilisation du COC jusqu'à la normalisation des paramètres de la fonction hépatique.

La fréquence de diagnostic de cancer du sein est très légèrement accrue chez les utilisatrices de COC. Comme le cancer du sein survient rarement chez les femmes de moins de 40 ans le nombre de cas supplémentaires est faible par rapport au risque total de cancer du sein. Le lien de causalité avec l'utilisation de COC est inconnue. Pour plus d'information, voir les 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 déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique :
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

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

On ne dispose à ce jour d'aucune expérience relative à un surdosage de Yasminelle. 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 jeunes filles qui n'ont pas encore eu leurs premières règles si elles prennent ce médicament par erreur. Il n'existe pas d'antidotes et le traitement ultérieur doit être symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique (code ATC) : Progestatifs et estrogènes, associations fixes
Code ATC : G03AA12

Indice de Pearl pour l'échec de la méthode : 0,11 (limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 %: 0,60)
Indice de Pearl global (échec de la méthode + échec de la patiente) : 0,31 (limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95%: 0,91)

L'effet contraceptif de Yasminelle repose sur l'interaction de différents facteurs, parmi lesquels l'inhibition de l'ovulation et les modifications de l'endomètre sont considérés comme les plus importants.

Yasminelle est un contraceptif oral combiné comprenant l'éthinylestradiol et le progestatif drospirénone. Aux doses thérapeutiques, la drospirénone possède également des propriétés anti-androgéniques et légèrement anti-minéralocorticoïdes. Elle n'a pas d'activité œstrogénique, glucocorticoïde ni anti-glucocorticoïde. La drospirénone possède donc un profil pharmacologique proche de celui de l'hormone naturelle, la progestérone.

Les études cliniques indiquent que la légère activité anti-minéralocorticoïde de Yasminelle entraîne un léger effet anti-minéralocorticoïde.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

- Drospirénone

Absorption

L'absorption de la drospirénone, administrée par voie orale, est rapide et quasiment complète. Les concentrations sériques maximales de la substance active, d'environ 38 ng/ml, sont atteintes 1 à 2 heures environ après une administration unique. 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 la demi-vie terminale étant de 31 heures. La drospirénone se lie à l'albumine sérique, mais pas à la globuline se liant aux hormones sexuelles (sex hormone binding globulin ou SHBG) ni à la transcortine (corticoid binding globulin ou CBG). 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 ± 1,2 l/kg.

Biotransformation

La drospirénone subit un métabolisme intense après administration orale. Les principaux métabolites plasmatiques sont la drospirénone acide, formée par ouverture du noyau lactone, et le 3-sulfate de 4,5-dihydro-drospirénone, formée par réduction et sulfatation ultérieure. La drospirénone subit également un métabolisme oxydatif catalysé par le CYP3A4.

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

Élimination

La clairance métabolique sérique de la drospirénone est de 1,5 ± 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 environ. 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, les concentrations sériques maximales de la drospirénone à l'état d'équilibre (environ 70 ng/ml) sont atteintes après environ 8 jours de traitement. Les taux sériques de drospirénone s'accumulaient selon un facteur d'environ 3 en fonction du rapport entre la demi-vie terminale et l'intervalle entre deux prises.

Groupes particuliers de patients

Effet de l'insuffisance rénale

A l'état d'équilibre, les concentrations sériques de drospirénone chez les femmes souffrant d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine Clcr, 50-80 ml/min) étaient comparables à celles relevées chez les femmes présentant une fonction rénale normale. Les concentrations sériques de drospirénone étaient en moyenne supérieures de 37 % chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée (Clcr 30-50 ml/min) par rapport à celles des femmes ayant une fonction rénale normale. Le traitement par la drospirénone était également bien toléré par les femmes présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Le traitement par la drospirénone n'a montré aucun effet clinique significatif sur la concentration sérique de potassium.

Effet de l'insuffisance hépatique

Dans une étude dans laquelle une dose unique a été administrée, la clairance orale (CL/F) a diminué d'environ 50% chez les volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée par rapport à ceux qui présentaient une fonction hépatique normale. Cette diminution observée ne s'est pas traduite par une différence manifeste de la kaliémie. Même en présence de diabète et d'un traitement concomitant par la spironolactone (deux facteurs susceptibles de prédisposer la patiente à une hyperkaliémie), aucune augmentation de la kaliémie au-delà de la limite supérieure de la normale n'a été observée. On peut en conclure 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.

- Éthinylestradiol

Absorption

Après administration orale, l'absorption de l'éthinylestradiol est rapide et complète. Les concentrations sériques maximales de 33 pg/ml sont atteintes 1 à 2 heures après une administration unique par voie orale. La biodisponibilité absolue résultant de la conjugaison présystémique et du métabolisme de premier passage est d'environ 60 %. La prise simultanée de nourriture a réduit la biodisponibilité de l'éthinylestradiol d'environ 25 % chez les sujets étudiés, alors qu'aucun changement n'a été observé chez les autres.

Distribution

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent selon 2 phases, la phase terminale étant caractérisée par une demi-vie d'environ 24 heures. L'éthinylestradiol est hautement mais non spécifiquement lié à l'albumine sérique (environ 98,5 %) et induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG et de transcortine (Corticoid Binding Globulin ou CBG). Le volume de distribution apparent 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

Élimination

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

Conditions à l'état d'équilibre

Les concentrations à état d'équilibre sont atteintes au cours de la seconde partie d'un cycle de traitement et les taux sériques d'éthinylestradiol s'accumulent selon un facteur d'environ 2,0 à 2,3.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez l'animal de laboratoire, les effets de la drospirénone et de l'éthinylestradiol se limitent à ceux associés à l'action pharmacologique connue. En particulier, des études de toxicité relatives à la reproduction ont révélé des effets embryotoxiques et fœtotoxiques considérés comme spécifiques de l'espèce. Aux expositions à des doses de drospirénone supérieures à celles administrées aux utilisatrices de Yasminelle, des effets sur la différenciation sexuelle ont été observés chez les fœtus du rat mais pas du singe. Les études sur l'évaluation du risque environnemental ont montré que l'éthinylestradiol et la drospirénone présentent un risque potentiel sur l'environnement aquatique (voir rubrique 6.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Stéarate de magnésium (E 470b)

Enrobage du comprimé :

Hypromellose (E 464)
Talc (E 553b)
Dioxyde de titane (E 171)
Oxyde de fer rouge (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 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 en PVC transparent / Aluminium

Présentations
21 comprimés
3x 21 comprimés
6 x 21 comprimés
13 x 21 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique: BE288206
Luxembourg 2006110022

1x 21 comprimés	0446001
3x 21 comprimés	0446015
6x 21 comprimés	0446029
13x 21 comprimés	0446032

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

Date de première autorisation : 20 novembre 2006
Date de dernier renouvellement: 24 janvier 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2025

[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