Daylette

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Daylette 0,02 mg/3 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

24 comprimés pelliculés (actifs) blancs à presque blancs :
Chaque comprimé pelliculé contient 0,02 mg d'éthinylestradiol et 3 mg de drospirénone.

Excipients à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé contient 48,53 mg de lactose monohydraté et 0,070 mg de lécithine de soja.

4 comprimés pelliculés verts placebos (inactifs) :
Le comprimé ne contient aucune substance active.

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 37,26 mg de lactose et 0,003 mg de jaune orangé FCF (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Le comprimé actif est un comprimé pelliculé blanc à presque blanc, rond, biconvexe, d'environ 6 mm de diamètre. Une face porte l'inscription : « G73 ». L'autre face ne comporte pas d'inscription.

Le comprimé placebo est un comprimé pelliculé vert, rond, biconvexe, d'environ 6 mm de diamètre, sans inscription.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire Daylette 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 Daylette 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

Comment prendre Daylette
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. La prise des comprimés doit se faire de façon continue. Prendre un comprimé par jour pendant 28 jours consécutifs. Chaque plaquette suivante doit être commencée le jour suivant la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Une hémorragie de privation débute habituellement 2 ou 3 jours après avoir commencé à prendre les comprimés placebos verts (dernière rangée). Il se peut que cette hémorragie de privation ne soit pas terminée au moment d'entamer la plaquette suivante.

Comment commencer à utiliser Daylette

- *Absence de contraception hormonale antérieure (au cours du mois précédent)*

La prise des comprimés doit commencer le 1er jour du cycle menstruel normal de l'utilisatrice (c.-à-d. le premier jour de ses règles).

- *Relais d'une méthode contraceptive hormonale combinée (pilule contraceptive orale combinée (COC), anneau vaginal ou patch transdermique)*

Il est préférable de commencer Daylette le jour qui suit la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) du COC précédent ou au plus tard le jour qui suit l'intervalle habituel sans comprimé ou l'intervalle de prise du comprimé placebo de son COC précédent. En cas de relais d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, il conviendra de commencer Daylette de préférence le jour du retrait ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.

- *Relais d'un produit contenant uniquement un progestatif (pilule progestative seule, injection, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif*

L'utilisatrice peut passer à Daylette à tout moment du cycle s'il s'agit d'une pilule progestative seule (le jour du retrait pour l'implant ou le SIU, ou le jour prévu pour l'injection suivante s'il s'agit d'une forme injectable) mais dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive de barrière pendant les 7 premiers jours de prise de comprimés.

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

L'utilisatrice peut commencer Daylette immédiatement. Dans ce cas, aucune autre méthode contraceptive n'est nécessaire.

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

Il sera conseillé aux femmes de commencer 21 à 28 jours après un accouchement ou un avortement au cours du deuxième trimestre. Si cette contraception est démarrée plus tardivement, il leur sera recommandé d'utiliser en plus une méthode contraceptive de barrière pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient d'exclure une éventuelle grossesse avant le début effectif de la prise du COC ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement, voir rubrique 4.6.

Conduite à tenir en cas de comprimés oubliés

Les comprimés placebos (comprimés verts) de la dernière (4ème) rangée de la plaquette peuvent être éliminés. Cependant, ces comprimés oubliés doivent être jetés pour éviter toute prolongation non intentionnelle de la période sous placebo. Les conseils suivants s'appliquent uniquement en cas d'**oubli de comprimés actifs :**

Si l'oubli du comprimé est constaté **moins de 24 heures** après l'heure habituelle de la prise, la protection contraceptive n'est pas diminuée. La femme devra prendre le comprimé oublié dès qu'elle constate l'oubli et prendre les comprimés suivants comme d'habitude.

Si l'oubli du comprimé est constaté **plus de 24 heures** après l'heure habituelle de la prise, la protection contraceptive peut être diminuée. La conduite à tenir en cas d'oubli de comprimé sera guidée par les deux règles de base suivantes :

1. la durée recommandée pour l'intervalle de comprimés sans hormone est de 4 jours, la prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours

2. 7 jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaires pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Par conséquent, les conseils suivants pourront être donnés pour la prise quotidienne :

- Jour 1 à 7

La femme devra 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. En outre, une méthode contraceptive de barrière (par exemple un préservatif) devra être utilisée pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est important et plus l'oubli est proche de la phase placebo, plus le risque de grossesse est élevé.

- Jour 8 à 14

La femme devra 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 les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, en cas d'oubli de plusieurs comprimés, il conviendra de recommander à l'utilisatrice de prendre des précautions complémentaires pendant 7 jours.

- Jour 15 à 24

Le risque de diminution de la fiabilité est imminent en raison de la proximité de la phase placebo. Il est cependant possible d'empêcher la diminution de la protection contraceptive en ajustant le calendrier de prise des comprimés. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'utiliser des mesures contraceptives complémentaires si l'une des deux règles ci-dessous est respectée, tant que tous les comprimés ont été pris correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, l'utilisatrice devra suivre la première de ces deux options et utiliser également une protection complémentaire au cours des 7 jours suivants.

1. La femme devra prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle jusqu'à avoir terminé les comprimés actifs de la plaquette. Les 4 comprimés placebos verts de la dernière rangée de la plaquette doivent être jetés. La plaquette suivante doit être commencée immédiatement. Il est peu probable que la femme ait des règles avant la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette, mais elle peut avoir des « spottings » ou des métrorragies pendant les jours de prise de comprimés.

2. Il est également possible de recommander à la femme d'arrêter la prise des comprimés actifs de la plaquette en cours. Dans ce cas, elle devra alors prendre les comprimés placebos verts de la dernière rangée pendant 4 jours maximum, incluant le nombre de jours où des comprimés ont été oubliés, et commencera ensuite la nouvelle plaquette.

Si la femme a oublié plusieurs comprimés et que par la suite, ses règles ne surviennent pas au cours de la phase placebo, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée.

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 surviennent dans les 3 ou 4 heures suivant la prise d'un comprimé actif, un nouveau comprimé (de remplacement) devra être pris dès que possible. Le nouveau comprimé devra si possible être pris dans les 24 heures qui suivent l'heure habituelle de prise du comprimé. Si plus de 24 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés à la rubrique 4.2 « Conduite à tenir en cas de comprimés oubliés », doivent s'appliquer. Si l'utilisatrice ne veut pas modifier son calendrier normal de prise des comprimés, elle devra prendre le ou les autre(s) comprimé(s) dans une autre plaquette.

Comment retarder une hémorragie de privation
Pour retarder ses règles, l'utilisatrice doit commencer une nouvelle plaquette de Daylette sans prendre les comprimés placebos de la plaquette en cours. Le report peut être prolongé aussi longtemps que désiré jusqu'à la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette. Au cours de ce report, des spottings ou métrorragies peuvent survenir. Daylette peut ensuite être repris normalement après la prise des comprimés placebos.

Pour décaler ses règles à un autre jour de la semaine que celui auquel elle est habituée avec le schéma en cours, il convient de lui conseiller de raccourcir la durée de la phase placebo suivante d'autant de jours qu'elle le désire. Plus l'interruption sera courte, plus il y aura de risque qu'elle n'ait pas d'hémorragie de privation mais qu'elle présente des métrorragies ou des spottings au cours de la plaquette suivante (comme lors du report des règles).

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les conditions suivantes. Si l'une de ces affections survient pour la première fois au cours de l'utilisation d'un CHC, le traitement devra être immédiatement interrompu.

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypersensibilité aux arachides ou au soja
- 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) 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
  - Présence ou antécédent d'affection hépatique sévère tant que les valeurs de la fonction hépatique ne se sont pas normalisées
  - Insuffisance rénale sévère ou aiguë
  - Présence ou antécédent de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes)
  - Diagnostic ou suspicion de malignités dépendantes des stéroïdes sexuels (par exemple des organes génitaux ou des seins)
  - Saignements vaginaux sans diagnostic établi

L'utilisation concomitante de Daylette et d'autres médicaments contenant de l'ombitasvir/du paritaprévir/du ritonavir, du dasabuvir, des médicaments contenant du glécaprévir/du pibrentasvir ou du sofosbuvir/du velpatasvir/du voxilaprévir est contre-indiquée (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 Daylette 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 Daylette 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)

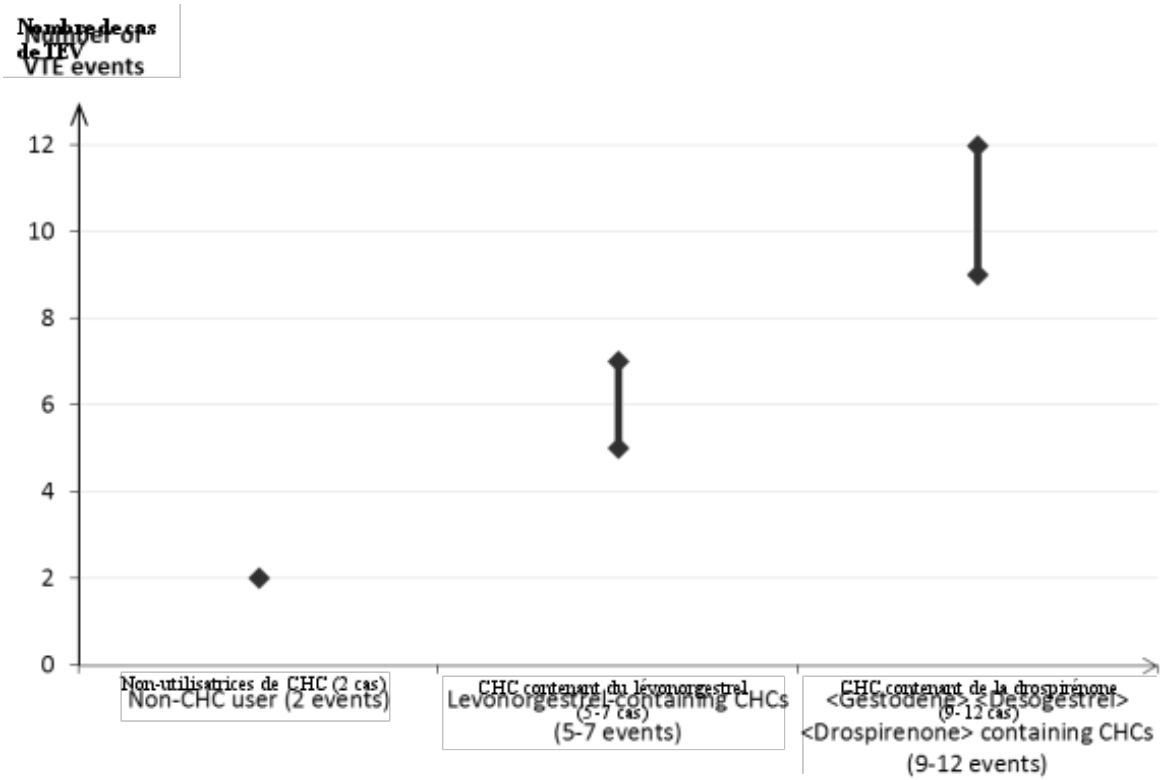
Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les produits contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres produits, tels que Daylette, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre produit 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 Daylette, 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).

Daylette 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 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 Daylette 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
Age	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 « Fertilité, grossesse et allaitement », voir rubrique 4.6).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)
Les femmes doivent être informées qu'en cas 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, AIT). 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). Daylette 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
Age	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

Certaines études épidémiologiques ont rapporté une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans), mais il n'a toujours pas été établi dans quelle mesure ce résultat peut être imputable aux effets confondants du comportement sexuel et à d'autres facteurs comme le papillomavirus humain (HPV).

Une méta-analyse regroupant 54 études épidémiologiques a rapporté qu'il existait un risque relatif légèrement plus élevé (RR = 1,24) de diagnostiquer un cancer du sein chez les femmes prenant un COC. L'augmentation du risque disparaît progressivement au cours des 10 années 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 plus élevé de cancers du sein diagnostiqués chez les actuelles ou nouvelles utilisatrices de COC est faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études n'apportent aucune preuve d'une relation de cause à effet. Il est possible que le schéma d'augmentation du risque observé soit dû à un diagnostic plus précoce de cancer du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC, ou à une association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes ayant utilisé des COC sont en général à un stade cliniquement moins avancé que les cancers diagnostiqués chez les femmes n'ayant jamais utilisé de COC.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et plus rarement encore, des tumeurs malignes du foie, ont été rapportées chez des utilisatrices de COC. Dans quelques cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital. Il convient par conséquent d'envisager une tumeur hépatique dans le diagnostic différentiel en cas de douleurs sévères dans la partie supérieure de l'abdomen, d'hépatomégalie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale chez les utilisatrices de COC.

Le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire diminue avec l'utilisation de COC plus fortement dosés (0,05 mg d'éthinylestradiol). Que cela s'applique également aux COC plus faiblement dosés reste à confirmer.

- Autres pathologies

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.

Le composant progestatif contenu dans ce produit est un antagoniste de l'aldostérone ayant des propriétés d'épargne potassique. Dans la plupart des cas, aucune augmentation de la kaliémie n'est attendue. Cependant, dans une étude clinique, une augmentation légère, mais non significative, des taux de potassium sérique lors de la prise de drospirénone a été observée chez des patientes présentant une insuffisance rénale légère à modérée et prenant en même temps des médicaments d'épargne potassique. Il est par conséquent recommandé de vérifier la kaliémie au cours du premier cycle de traitement chez les patientes présentant une insuffisance rénale avec une kaliémie avant traitement située dans la limite supérieure de référence, et notamment en cas d'utilisation concomitante de médicaments d'épargne potassique. Voir également la rubrique 4.5.

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

Bien qu'une légère augmentation de la pression artérielle ait été rapportée chez de nombreuses utilisatrices de COC, des augmentations cliniquement significatives restent rares. Un arrêt immédiat de l'utilisation du COC n'est justifié que dans ces rares cas. Si, au cours de l'utilisation d'un COC dans le cas d'une hypertension préexistante, des valeurs constamment élevées de la pression artérielle ou une augmentation significative de la pression artérielle ne répondent pas de façon adéquate à un traitement antihypertenseur, le COC devra être interrompu. Lorsque cela paraîtra pertinent, l'utilisation du COC pourra être reprise si des valeurs de pression artérielle normales peuvent être obtenues au moyen d'un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des troubles suivants ont été rapportées aussi bien au cours de la grossesse que lors de l'utilisation de COC, mais aucune preuve concluante d'un éventuel lien avec l'utilisation de COC n'a été établie : ictère et/ou prurit associé à une cholestase, calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, perte d'audition due à une otospongiose.

.Les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou exacerber les symptômes de l'angiœdème héréditaire et acquis.

Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt des COC jusqu'à la normalisation des marqueurs de la fonction hépatique. La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit associé à une cholestase, survenu précédemment au cours d'une grossesse, ou de l'utilisation antérieure de stéroïdes sexuels, nécessite l'arrêt des COC.

Bien que les COC puissent exercer un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, rien n'indique qu'il soit nécessaire de modifier le schéma thérapeutique des diabétiques prenant des COC faiblement dosés (contenant < 0,05 mg éthinylestradiol). Les femmes diabétiques devront cependant faire l'objet d'une surveillance étroite, notamment au début de l'utilisation du COC.

Une aggravation de la dépression endogène, de l'épilepsie, de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique a été rapportée au cours de l'utilisation de COC.

Un chloasma peut parfois survenir, en particulier chez les femmes ayant présenté un chloasma au cours de leur grossesse. Les femmes avec une prédisposition au chloasma doivent éviter toute exposition au soleil ou aux rayons ultraviolets lors de l'utilisation de COC.

Consultation/examen médical
Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Daylette, 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 Daylette 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 des COC peut diminuer en cas d'oubli de comprimés actifs (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux au cours de la prise de comprimés actifs (voir rubrique 4.2) ou de prise concomitante d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Diminution du contrôle du cycle
Avec tous les COC, des saignements irréguliers (spottings ou métrorragies) peuvent survenir, notamment au cours des premiers mois d'utilisation. Par conséquent, une évaluation médicale pour des saignements irréguliers n'est pertinente qu'après une période d'adaptation d'environ trois cycles.

Si des saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles jusque-là réguliers, il faudra envisager des causes non hormonales, et des mesures diagnostiques appropriées sont indiquées afin d'exclure toute malignité ou grossesse. Ces mesures peuvent comprendre un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas se produire au cours de la prise des comprimés placebos. Si le COC a été pris conformément aux instructions décrites à la rubrique 4.2, il est peu probable que l'utilisatrice soit enceinte. Toutefois, si le COC n'a pas été pris conformément à ces instructions avant la première absence d'hémorragie de privation ou si deux absences d'hémorragies de privation surviennent, il conviendra d'exclure toute grossesse avant de poursuivre l'utilisation du COC.

Excipients
Les comprimés pelliculés actifs contiennent 48,53 mg de lactose monohydraté et les comprimés inactifs contiennent 37,26 mg de lactose par comprimé pelliculé. Les patientes 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.
Les comprimés pelliculés actifs contiennent 0,07 mg de lécithine de soja par comprimé. Les personnes allergiques à l'arachide ou au soja ne doivent pas prendre ce médicament.
Les comprimés pelliculés placebos contiennent le colorant « Jaune orangé FCF » (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

Remarque : les informations relatives à la prescription de médicaments concomitants doivent être consultées afin d'identifier toute interaction éventuelle.

Interactions pharmacodynamiques
Au cours des études cliniques chez des patientes traitées pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/du paritaprévir/du ritonavir et du dasabuvir, avec ou sans ribavirine, une élévation des transaminases (ALAT) de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée de manière significativement plus fréquente chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez les patients traités par le glécaprévir/le pibrentasvir ou le sofosbuvir/le velpatasvir/le voxilaprévir, des élévations des ALAT ont aussi été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les CHC (voir rubrique 4.3). C'est pourquoi les utilisatrices de Daylette doivent adopter un autre mode de contraception (par ex. un contraceptif contenant uniquement un progestatif ou une méthode non hormonale) avant de commencer ces traitements combinés. Daylette peut être repris 2 semaines après l'arrêt de ces traitements combinés.

Interactions pharmacocinétiques

- Effets d'autres médicaments sur Daylette

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 actives de la plaquette de COC en cours, les comprimés placebo doivent être jetés et la plaquette suivante doit être directement entamer.

Traitement à long terme
Chez les femmes prenant un traitement à long terme par des substances actives ayant une action inductrice sur les enzymes hépatiques, une autre méthode de contraception fiable, non hormonale est recommandée.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.
Substances augmentant la clairance des COC (réduction de l'efficacité des COC suite à l'induction enzymatique), p. ex. :
Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine, médicaments pour traiter l'infection à VIH (ritonavir, névirapine et éfavirenz) et éventuellement aussi felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate et produits contenant le remède à base de plantes millepertuis (*Hypericum perforatum*).

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

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

Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques) :
La pertinence clinique d'interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue.

L'administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'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'$ASC_{(0\text{-}24\ h)}$ 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.

- Effet de Daylette sur d'autres médicaments

Les COC peuvent avoir un effet sur le métabolisme de certaines autres substances actives. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent soit augmenter (par ex. pour la ciclosporine), soit diminuer (par ex. pour la lamotrigine).

Des études d'inhibition *in vitro* et des études d'interaction *in vivo* réalisées chez des femmes volontaires prenant de l'oméprazole, de la simvastatine et du midazolam comme substrat marqueur, ont montré qu'une interaction cliniquement significative de la drospirénone à des doses de 3 mg avec le métabolisme, médié par le cytochrome P450, d'autres substances actives était 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.

- Autres formes d'interactions

Chez les patientes ne présentant pas d'insuffisance rénale, l'utilisation concomitante de drospirénone avec un IEC ou un AINS n'a pas montré d'effet significatif sur la kaliémie. Néanmoins, l'utilisation concomitante de Daylette avec des antagonistes de l'aldostérone ou des diurétiques d'épargne potassique n'a pas été étudiée. Dans ce cas, il conviendra de vérifier la kaliémie au cours du premier cycle de traitement. Voir également rubrique 4.4.

- Examens biologiques

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certaines analyses de laboratoire, tels que les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques des protéines (porteuses), par ex. la globuline liant les corticostéroïdes (CBG) et les fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique et ceux de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites des valeurs normales de laboratoire. En raison de sa légère activité antiminéralocorticoïde, la drospirénone entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Daylette n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de survenue d'une grossesse au cours de l'utilisation de Daylette, le traitement devra être immédiatement interrompu. Des études épidémiologiques de grande ampleur n'ont pas révélé de risque accru de malformations congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé des COC avant la grossesse, ni d'effet tératogène lorsqu'un COC avait été pris par inadvertance au cours de la grossesse.

Les études chez l'animal ont montré la présence d'effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement (voir rubrique 5.3). Compte tenu de ces données chez l'animal, des effets indésirables dus à l'action hormonale des principes actifs ne peuvent être exclus. Cependant, l'expérience générale de l'utilisation des COC pendant la grossesse n'a pas fourni d'élément indiquant de réels effets indésirables chez l'homme.

Les données disponibles concernant l'utilisation de drospirénone/éthinylestradiol au cours de la grossesse sont trop peu nombreuses pour permettre de tirer des conclusions sur d'éventuels effets néfastes de drospirénone/éthinylestradiol sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. A ce jour, aucune donnée épidémiologique pertinente n'est disponible.

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

Allaitement
Les COC peuvent avoir une influence sur l'allaitement car ils peuvent réduire la quantité et modifier la composition du lait maternel. Par conséquent, l'utilisation de COC n'est pas recommandée avant que la mère qui allaite ait complètement sevré son enfant. De petites quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait lors de l'utilisation de COC. Ces quantités peuvent avoir des répercussions sur l'enfant.

Fertilité
Daylette est indiqué dans la prévention de la grossesse. Pour plus d'informations concernant le retour à la fertilité, voir la rubrique 5.1.

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 ou à utiliser des machines n'a été réalisée. Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé chez les utilisatrices de COC.

4.8 Effets indésirables

Pour les effets indésirables sévères des COC, voir rubrique 4.4.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de drospirénone/éthinylestradiol :

Sur la base des essais cliniques, le tableau ci-dessous décrit par fréquence les effets indésirables selon la classification système-organe MedDRA. Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé afin de décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et pathologies liées.

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	**Fréquence des effets indésirables**			
	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	**Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)**	**Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
Infections et infestations			Candidose	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie, Thrombocytémie	
Affections du système immunitaire			Réaction allergique	Hypersensibilité, Exacerbation des symptômes de l'angiœdème héréditaire et acquis
Affections endocriniennes			Trouble endocrinien	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Augmentation de l'appétit, Anorexie, Hyperkaliémie, Hyponatrémie	
Affections psychiatriques	Labilité émotionnelle	Dépression, Nervosité, Somnolence	Anorgasmie, Insomnie	
Affections du système nerveux	Céphalées	Etourdissements, Paresthésie	Vertige, Tremblements	
Affections oculaires			Conjonctivite, Sécheresse oculaire, Troubles oculaires	
Affections cardiaques			Tachycardie	
Affections vasculaires		Migraine, Varices, Hypertension	Thrombo-embolie veineuse (TEV), Thrombo-embolie artérielle (TEA), Phlébite, Troubles vasculaires, Epistaxis, Syncope	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Douleurs abdominales, Vomissements, Dyspepsie, Flatulence, Gastrite, Diarrhée	Distension abdominale, Troubles gastro-intestinaux, Réplétion gastro-intestinale, Hernie hiatale, Candidose buccale, Constipation, Sécheresse buccale	
Affections hépatobiliaires			Douleur biliaire, Cholécystite	

Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné, Prurit, Eruption cutanée	Chloasma, Eczéma, Alopécie, Dermatite acnéiforme, Sécheresse de la peau, Erythème noueux, Hypertrichose, Troubles cutanés, Vergetures, Dermatite de contact, Dermatite photosensible, Nodule cutané	Erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale, Douleur aux extrémités, Crampes musculaires		
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs mammaires, Métrorragie*, Aménorrhée	Candidose vaginale, Douleur pelvienne, Augmentation du volume mammaire, Maladie fibrokystique du sein, Hémorragie utérine / vaginale*, Pertes vaginales, Bouffées de chaleur, Vaginite, Troubles menstruels, Dysménorrhée, Hypoménorrhée, Ménorragie, Sécheresse vaginale, Frottis cervical douteux, Diminution de la libido	Dyspareunie, Vulvovaginite, Saignement postcoïtal, Hémorragie de privation, Kyste mammaire, Hyperplasie mammaire, Néoplasie mammaire, Polype cervical, Atrophie de l'endomètre, Kyste ovarien, Augmentation de volume de l'utérus	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, Augmentation de la sudation, Œdème (œdème généralisé, œdème périphérique, œdème facial)	Malaise	
Investigations		Prise de poids	Perte de poids	

*Les saignements irréguliers disparaissent généralement avec la poursuite du traitement

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 ont été observés chez des utilisatrices de COC et sont également évoqués dans la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :
- accidents thromboemboliques veineux
- accidents thromboemboliques artériels
- hypertension ;
- tumeurs hépatiques ;
- survenue ou aggravation d'affections pour lesquelles l'association avec les COC n'est pas prouvée de manière univoque : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, myome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique ;
- chloasma ;
- troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt des COC jusqu'à la normalisation des marqueurs de la fonction hépatique ;
- les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou exacerber les symptômes de l'angiœdème héréditaire et acquis.

La fréquence de diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers du sein est faible par rapport au risque global de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation de COC est inconnue. Pour plus d'informations, 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) 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 le système national de déclaration :
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

Il n'y a pas encore aucune expérience de surdosage avec Daylette. Compte tenu de l'expérience générale de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés, les symptômes susceptibles d'apparaître dans le cas d'un surdosage de comprimés actifs sont les suivants : nausées, vomissements et hémorragie de privation. Les hémorragies de privation peuvent même survenir chez les filles avant leur ménarche, si elles prennent le médicament par accident. Il n'existe pas d'antidote et le traitement subséquent doit être purement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, Progestatifs et œstrogènes, associations fixes
Code ATC : G03AA12

Indice de Pearl pour échec de la méthode : 0,41 (limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % : 0,85). Indice de Pearl global (échec de la méthode + échec de la patiente) : 0,80 (limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % : 1,30).

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

Dans une étude d'inhibition de l'ovulation réalisée sur 3 cycles comparant la prise de l'association drospirénone 3 mg/éthinylestradiol 0,020 mg sur 24 jours et sur 21 jours, le schéma sur 24 jours était associé à une meilleure inhibition du développement folliculaire. Après des erreurs de prise volontairement introduites au cours du troisième cycle de traitement, il a été observé une reprise de l'activité ovarienne dont des ovulations, survenant chez une plus grande proportion de femmes ayant suivi le schéma sur 21 jours comparé au schéma de prise sur 24 jours. Durant le cycle suivant l'arrêt du traitement, l'activité ovarienne est revenue à un niveau comparable à celui observé avant le traitement chez 91,8% des femmes qui ont suivi le schéma de prise sur 24 jours.

Daylette est un contraceptif oral combiné associant l'éthinylestradiol et un progestatif, la drospirénone. Aux doses thérapeutiques, la drospirénone possède également des propriétés anti-androgéniques et une légère activité antiminéralocorticoïde. Elle n'a aucune activité oestrogénique, glucocorticoïde ou anti-glucocorticoïde, ce qui donne à la drospirénone un profil pharmacologique proche de celui de l'hormone naturelle, la progestérone.

Les études cliniques indiquent que les légères propriétés antiminéralocorticoïdes de drospirénone/éthinylestradiol entraînent un effet antiminéralocorticoïde modéré.

Deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo ont été menées pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'utilisation combinée de drospirénone et éthinylestradiol chez des femmes ayant une acné vulgaire modérée.

Après six mois de traitement, comparé au placebo, drospirénone/éthinylestradiol a montré une réduction plus importante, statistiquement significative, de 15,6 % (49,3 % contre 33,7 %) du nombre de lésions inflammatoires, 18,5 % (40,6 % contre 22,1 %) de lésions non inflammatoires et 16,5 % (44,6 % contre 28,1 %) du nombre total de lésions. De plus, le pourcentage de femmes ayant présenté un score « exempt » ou « pratiquement exempt » selon l'échelle globale d'évaluation par l'investigateur ISGA (Investigator's Static Global Assessment) était plus élevé, 11,8% (18,6% contre 6,8 %).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

- Drospirénone

Absorption
Administrée par voie orale, l'absorption de la drospirénone est rapide et presque complète. Les concentrations sériques maximales de la substance active d'environ 38 ng/mL sont atteintes 1 à 2 heures après une prise unique. La biodisponibilité se situe 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 globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) ni à la globuline liant les corticostéroïdes (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 une métabolisation intense après administration orale. Les principaux métabolites plasmatiques sont la forme acide de la drospirénone, formée par l'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.

Elimination
La vitesse de 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 d'excrétion 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, les concentrations sériques maximales à l'état d'équilibre de la drospirénone d'environ 70 ng/mL sont atteintes au bout d'environ 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 les doses.

Populations particulières

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

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. La diminution observée de la clairance de la drospirénone chez les volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée ne s'est pas traduite par une différence apparente en termes de concentrations sériques de potassium. Même en cas de diabète et de traitement concomitant par la spironolactone (deux facteurs pouvant prédisposer un patient à une hyperkaliémie), aucune augmentation des concentrations sériques de potassium au-dessus de la limite supérieure de la normale n'a été observée. 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 ou de l'éthinylestradiol n'a été observée entre les femmes japonaises et les femmes caucasiennes.

- Ethinylestradiol

Absorption
Administrée par voie orale, l'absorption de l'éthinylestradiol est rapide et complète. Les concentrations sériques maximales d'environ 33 pg/mL sont atteintes 1 à 2 heures après une prise unique par voie orale. En raison de la conjugaison présystémique et du métabolisme de premier passage, la biodisponibilité absolue est d'environ 60 %. La prise concomitante de nourriture a entraîné une diminution de la biodisponibilité de l'éthinylestradiol chez environ 25 % des sujets étudiés, mais aucune modification n'a été observée chez les autres sujets étudiés.

Distribution
Les concentrations sériques de l'éthinylestradiol diminuent en deux phases ; la phase de disposition terminale se caractérise par une demi-vie d'environ 24 heures. L'éthinylestradiol est fortement lié à l'albumine sérique, mais de manière non spécifique (environ 98,5 %) et induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG et de CBG. Un volume de distribution apparent est d'environ 5 L/kg.

Biotransformation
L'éthinylestradiol est sujet à un métabolisme intestinal et hépatique de premier passage important. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique mais un grand nombre de métabolites hydroxylés et méthylés sont formés, et ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et de conjugués glucuronés et sulfonés. La vitesse de clairance métabolique de l'éthinylestradiol est d'environ 5 mL/min/kg.

In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible des isoenzymes CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2 ainsi qu'un inhibiteur basé sur le mécanisme des isoenzymes CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.

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 moitié d'un cycle de traitement et les concentrations sériques d'éthinylestradiol s'accumulent selon un facteur d'environ 2,0 à 2,3.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez les animaux de laboratoire, les effets de la drospirénone et de l'éthinylestradiol se sont limités à ceux associés à l'action pharmacologique reconnue. En particulier, les études de toxicité sur la reproduction ont montré des effets embryotoxiques et foetotoxiques considérés comme spécifiques à l'espèce animale. A des expositions dépassant celles des utilisatrices de drospirénone/éthinylestradiol, des effets sur la différenciation sexuelle ont été observés chez les fœtus du rat mais pas du singe.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé (actif) :
Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Amidon de maïs prégélatinisé
Macrogol copolymère greffé d'alcool polyvinylique
Stéarate de magnésium

Pelliculage (comprimé actif) :
Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Talc
Macrogol 3350
Lécithine (de soja)

Noyau du comprimé (placebo) :
Cellulose microcristalline
Lactose
Amidon de maïs prégélatinisé
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage (placebo) :
Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc
Carmin d'indigo (E132)
Jaune de quinoléine (E104)
Oxyde de fer noir (E172)
Jaune orangé FCF (E110)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Daylette 0,02 mg/3 mg comprimés pelliculés (24 comprimés pelliculés actifs et 4 comprimés pelliculés placebos) est conditionné sous plaquettes (incolores et transparentes) en PVC/PE/PVDC-Aluminium. Les plaquettes sont emballées dans des boîtes en carton, avec une notice pour la patiente, un étui de rangement et des étiquettes hebdomadaires.

Tailles des conditionnements :
1 × (24+4) comprimés pelliculés
3 × (24+4) comprimés pelliculés
6 × (24+4) comprimés pelliculés
13 ×(24+4) comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.
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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Hongrie

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

BE : BE414766
LU : 2011060034

- 0614656: 1 × (24+4) comprimés pelliculés
- 0614673: 3 × (24+4) comprimés pelliculés
- 0614687: 6 × (24+4) comprimés pelliculés
- 0614691: 13 × (24+4) comprimés pelliculés

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

Date de première autorisation : 29/02/2012
Date de renouvellement de l'autorisation : 28/01/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2025

1

[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