1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé actif rose contient 3 mg de drospirénone et de l'estétrol monohydraté équivalant à 14,2 mg d'estétrol.

Chaque comprimé pelliculé placebo blanc ne contient pas de substance active.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé actif rose contient 40 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé pelliculé placebo blanc contient 68 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Le comprimé pelliculé actif est rose, rond, biconvexe, d'un diamètre de 6 mm, avec un logo en forme de goutte embossé sur un côté.

Le comprimé pelliculé placebo est blanc à blanc cassé, rond, biconvexe, d'un diamètre de 6 mm, avec un logo en forme de goutte embossé sur un côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Comment commencer Drovelis

- *Si aucun contraceptif hormonal n'était utilisé précédemment (au cours du dernier mois)*

La prise des comprimés doit commencer le jour 1 du cycle menstruel de la femme, c.-à-d. le premier jour de ses règles, et de cette manière, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire.
Si le premier comprimé est pris au cours des jours 2 à 5 des règles, ce médicament ne sera efficace qu'après les 7 premiers jours consécutifs de prise des comprimés roses actifs. Une méthode contraceptive barrière fiable telle qu'un préservatif doit donc être utilisée en complément, au cours de ces 7 premiers jours. La possibilité d'une grossesse doit être exclue avant de commencer Drovelis.

- *Si un CHC (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou dispositif transdermique) était utilisé précédemment*

La femme doit commencer à prendre Drovelis de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) du COC utilisé précédemment, ou au plus tard, le jour qui suit l'intervalle habituel sans comprimé ou l'intervalle de comprimés placebo de son COC précédent.
Si un anneau vaginal ou un dispositif transdermique était utilisé, la femme doit commencer à prendre Drovelis de préférence le jour du retrait, ou au plus tard le jour où un nouvel anneau ou dispositif aurait dû être mis en place.

- *Si une méthode contenant uniquement un progestatif (pilule progestative seule, injection, implant) ou un dispositif intra-utérin (DIU) libérant un progestatif, était utilisé précédemment*

La femme peut passer de la pilule progestative seule à Drovelis à tout moment (pour un implant ou un DIU, le jour du retrait, et pour un contraceptif injectable, le jour prévu pour l'injection suivante). Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive barrière complémentaire pendant les 7 premiers jours consécutifs de prise de comprimés.

- *Suite à une interruption de grossesse au cours du premier trimestre*

La femme peut commencer Drovelis immédiatement. Dans ce cas, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire.

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

Il doit être conseillé aux femmes de débuter le traitement entre le 21ème et le 28ème jour après l'accouchement ou l'interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus tardivement, il est recommandé de recourir à une méthode contraceptive barrière complémentaire pendant les 7 premiers jours de prise. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, l'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant d'entamer le traitement par CHC ou la femme doit attendre le retour de ses règles.

En cas d'allaitement, voir la rubrique 4.6.

Doses retardées ou oubliées

Les comprimés placebo blancs de la dernière rangée de la plaquette peuvent être ignorés. Cependant, il est recommandé de les jeter afin d'éviter que la période sous placebo ne soit accidentellement prolongée.

Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux oublis de **comprimés actifs roses** :

S'il s'est écoulé **moins de 24 heures** depuis l'oubli d'un comprimé actif rose, la protection contraceptive n'est pas réduite. La femme doit alors prendre le comprimé dès que possible et prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle.

S'il s'est écoulé **24 heures ou plus** depuis l'oubli d'un comprimé actif rose, la protection contraceptive peut être réduite. La conduite à tenir en cas d'oubli peut être définie d'après les deux règles de base suivantes :

1. L'intervalle de comprimés sans hormones recommandé est de 4 jours, la prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 4 jours.

2. Sept jours de prise ininterrompue des comprimés actifs roses sont nécessaires pour obtenir une inhibition adéquate de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

En conséquence, les conseils suivants peuvent être donnés dans la pratique quotidienne :

Jour 1-7
L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle. En complément, une méthode contraceptive barrière telle que le préservatif doit être utilisée jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption. Si la femme a eu des rapports sexuels au cours des 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et plus les comprimés oubliés sont proches de la période de prise de comprimés placebo, plus le risque de grossesse est élevé.

Jour 8-17
L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle. Si la femme a pris correctement ses comprimés pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire. Si toutefois elle a oublié plus d'1 comprimé, il faut lui conseiller d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption.

Jour 18-24
Le risque de réduction de la fiabilité est plus élevé en raison de l'imminence de la phase des comprimés placebo. Cependant, il est encore possible d'éviter la diminution de la protection contraceptive en ajustant le calendrier de prise des comprimés. En suivant l'une des deux options suivantes, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire dès lors que la femme a pris correctement ses comprimés pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, elle doit suivre la première de ces deux options et utiliser en plus une méthode contraceptive complémentaire jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption.

1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle jusqu'à ce qu'elle ait pris tous les comprimés roses actifs. Les 4 comprimés placebo blancs de la dernière rangée doivent être jetés. La plaquette suivante doit être entamée immédiatement. Il est peu probable qu'une hémorragie de privation survienne avant la fin de la phase des comprimés roses actifs de la deuxième plaquette mais des métrorragies ou « spottings » sont possibles pendant la prise des comprimés roses actifs.

2. Il peut également être conseillé à la femme d'interrompre la prise des comprimés roses actifs de la plaquette en cours. Elle doit alors prendre les comprimés placebo blancs de la dernière rangée pendant un maximum de 4 jours, incluant les jours d'oubli de prise de comprimé, puis continuer avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié plusieurs comprimés et ne présente pas ensuite d'hémorragie de privation lors de la prise des comprimés placebo, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par ex. des vomissements ou une diarrhée), l'absorption peut être incomplète et des mesures contraceptives complémentaires sont nécessaires. Si les vomissements surviennent dans les 3-4 heures après la prise d'un comprimé rose actif, un autre comprimé (de remplacement) doit être pris dès que possible. Le nouveau comprimé rose actif doit être pris si possible dans les 24 heures qui suivent l'heure habituelle de prise du comprimé. Si plus de 24 heures se sont écoulées, les conseils concernant l'oubli de comprimés, tels que fournis dans la rubrique 4.2 « *Doses retardées ou oubliées* », doivent être suivis. Si la femme ne souhaite pas modifier son calendrier habituel de prise des comprimés, elle devra prendre le(s) comprimé(s) rose(s) actif(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette.

Comment décaler ou retarder les règles

Pour retarder ses règles, la femme doit commencer une nouvelle plaquette de médicament sans prendre les comprimés placebo blancs de la plaquette en cours. Les règles peuvent être retardées aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin des comprimés actifs roses de la seconde plaquette. Pendant cette période, des métrorragies ou des « spottings » peuvent survenir. La prise normale de Drovelis recommence ensuite après la prise des comprimés placebo.

Pour décaler l'arrivée de ses règles à un jour de la semaine autre que celui auquel elle est habituée avec son schéma de prise, la femme peut écourter la phase de prise des comprimés placebo d'autant de jours qu'elle le souhaite. Plus l'intervalle est court, plus le risque de ne pas avoir d'hémorragie de privation et de connaître des métrorragies et des « spottings » pendant la plaquette suivante est élevé (exactement comme lorsque les règles sont retardées).

Populations particulières

Personnes âgées
Drovelis n'est pas indiqué après la ménopause.

Insuffisance rénale
Sur la base des données actuellement disponibles, ce médicament est contre-indiqué chez les femmes présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Ce médicament n'est pas recommandé chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée.
Aucun ajustement de la dose de Drovelis n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Une étude visant à évaluer l'effet des maladies hépatiques sur la pharmacocinétique de l'estétrol est présentée dans la rubrique 5.2. Les résultats de l'étude indiquent que l'augmentation de l'exposition plasmatique à l'estétrol chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale pourrait avoir une importance clinique.

Sur la base des données actuellement disponibles, ce médicament est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'une maladie hépatique sévère tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale (voir rubrique 4.3).
Sur la base des données actuellement disponibles, aucun ajustement de la dose de Drovelis n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité de Drovelis a été établie chez les adolescentes de moins de 18 ans après la ménarche. L'efficacité contraceptive est supposée être la

même chez les adolescentes après la ménarche que chez les utilisatrices de 18 ans et plus. Les données actuellement disponibles sur la sécurité et l'efficacité sont décrites dans les sections 4.8, 5.1 et 5.2.
Il n'y a pas d'utilisation pertinente de Drovelis chez les adolescentes avant la ménarche.

Mode d'administration

Voie orale.

Prendre 1 comprimé chaque jour pendant 28 jours consécutifs. Les comprimés doivent être pris chaque jour à la même heure environ, si nécessaire, avec un peu de liquide, dans l'ordre indiqué sur la plaquette. Chaque plaquette commence avec 24 comprimés roses actifs, suivis de 4 comprimés placebo blancs. Chaque plaquette suivante commence le jour suivant la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente.
Des autocollants indiquant les 7 jours de la semaine sont fournis, et l'autocollant correspondant au jour de prise du premier comprimé doit être collé sur la plaquette de comprimés comme indicateur.
L'hémorragie de privation commence habituellement 2 à 3 jours après le début de la prise des comprimés placebo blancs et peut ne pas être terminée avant que la plaquette suivante soit entamée. Voir « Contrôle du cycle » dans la rubrique 4.4.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Comme aucune donnée épidémiologique n'est encore disponible pour les CHC contenant de l'estétrol, les contre-indications à l'utilisation des CHC contenant de l'éthinylestradiol sont considéres comme étant applicables à l'utilisation de Drovelis. Les CHC ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois au cours du traitement par Drovelis, la prise du médicament doit être immédiatement interrompue.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
- TEV - 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)
- TEA - présence ou antécédents de TEA (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.
- Présence ou antécédents d'affection hépatique sévère, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale.
- Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale aiguë.
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes).
- Malignités influencées par des stéroïdes sexuels (p. ex. des organes génitaux ou des seins), connues ou suspectées.
- Saignements vaginaux non diagnostiqués.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Drovelis doit être discutée avec elle avant de démarrer le traitement.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Drovelis doit être discutée entre le médecin et la patiente. L'ensemble des données présentées ci-dessous reposent sur les données épidémiologiques obtenues avec les CHC contenant de l'éthinylestradiol. Ce médicament contient de l'estétrol. Comme aucune donnée épidémiologique n'est à ce jour disponible pour les CHC contenant de l'estétrol, ces mises en garde sont considérées comme applicables à l'utilisation de Drovelis.

Dans les cas avérés ou suspectés de TEV ou TEA, l'utilisation du CHC doit être interrompue. Dans le cas où un traitement anticoagulant est instauré, une contraception non hormonale alternative adéquate doit être initiée en raison de la tératogénicité du traitement anticoagulant (coumariniques).

Troubles de la circulation

Risque de TEV
Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison des femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant une faible dose d'éthinylestradiol (< 50 mcg d'éthinylestradiol) associé au lévonorgestrel, au norgestimate ou à la noréthistérone sont associés à un plus faible risque de TEV. On ne connait pas encore le niveau de risque de TEV de Drovelis par rapport à celui des CHC associés au risque le plus faible. 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 aux CHC, 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).

Les études épidémiologiques concernant les femmes utilisant CHC faiblement dosés (< 50 mcg d'éthinylestradiol) ont montré que, sur 10 000 femmes, environ 6 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an.

On estime[1] que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant de l'éthinylestradiol et de la drospirénone, 9 à 12 femmes développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6[2] femmes sur 10 000 qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.

On ignore encore à quel niveau se situe le risque de TEV associé aux CHC contenant de l'estétrol et de la drospirénone par rapport au risque associé aux CHC faiblement dosés contenant du lévonorgestrel.

Le nombre de TEV par année associé aux CHC faiblement dosés est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

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

De façon extrêmement rare, des cas de thromboses 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 1).

Drovelis 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 1 : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle [IMC] supérieur à 30 kg/m²).	Le risque augmente considérablement avec l'augmentation de l'IMC Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont aussi 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 de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après une remobilisation complète. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Drovelis n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (TEV survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, soit 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 d'une CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV.	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique 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 la grossesse et l'allaitement, voir rubrique 4.6).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP))
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 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 sur la jambe affectée, rougeur ou changement de coloration cutanée de la jambe.

Les symptômes d'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 et moins sévères (p. ex. infections respiratoires).
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 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 [IM]) ou d'accident vasculaire cérébral (p. ex. AIT, accident vasculaire cérébral). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA
Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident vasculaire cérébral chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau 2). Drovelis 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 associé 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 2 : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	**Commentaire**
Âge	En particulier au-delà de 35 ans.
Tabagisme.	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une autre méthode de contraception.
Hypertension artérielle.	
Obésité (IMC supérieur à 30 kg/m^2).	Le risque augmente considérablement avec l'augmentation de l'IMC 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, soit avant 50 ans).	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme doit 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 vasculaires indésirables.	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation atriale, 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 vasculaire cérébral peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un 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 connaissance 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

Un risque accru de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices à long terme (> 5 ans) de CHC a été signalé dans certaines études épidémiologiques, mais il n'est pas établi dans quelle mesure cette augmentation du risque est liée à des facteurs confondants tels que le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le papilloma virus humain (HPV).

Lors de l'utilisation de CHC plus fortement dosés (50 mcg d'éthinylestradiol), le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire est réduit. Il reste à confirmer si cela s'applique aussi aux CHC contenant de l'estétrol.

Une méta-analyse regroupant 54 études épidémiologiques a rapporté une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes utilisant un CHC contenant de l'éthinylestradiol. Cette augmentation du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans suivant l'arrêt du CHC. 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 utilisatrices actuelles ou récentes de CHC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être à un stade clinique moins avancé que ceux diagnostiqués chez les non-utilisatrices. Le schéma d'augmentation du risque observé peut s'expliquer par un diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de CHC, par les effets biologiques des CHC ou par l'association des deux.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie et, plus rarement encore, des tumeurs malignes du foie ont été signalées chez des utilisatrices de CHC contenant de l'éthinylestradiol. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital. Par conséquent, la possibilité d'une tumeur hépatique doit être envisagée lors du diagnostic différentiel si une douleur sévère dans la partie supérieure de l'abdomen, une augmentation du volume hépatique ou des signes d'hémorragie intra-abdominale sont observés chez une utilisatrice de CHC.

Hépatite C

Lors d'études cliniques incluant des patients traités pour des infections par le virus de l'hépatite C (VHC) par des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir, avec ou sans ribavirine, les élévations des transaminases (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun œstrogène; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres œstrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine et avec le traitement par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir. Voir également rubrique 4.5.

Autres pathologies

Le composant progestatif contenu dans Drovelis, la drospirénone, est un antagoniste de l'aldostérone ayant des propriétés de rétention potassique. Dans la plupart des cas, aucune augmentation des taux de potassium n'est attendue. Cependant, lors d'une étude clinique avec la drospirénone, une augmentation légère mais non significative du taux de potassium a été observée lors la prise de 3 mg de drospirénone pendant 14 jours chez certaines patientes souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée et utilisant simultanément des médicaments d'épargne potassique. Par conséquent, il est recommandé de vérifier le taux sérique de potassium pendant le premier cycle de traitement par Drovelis chez les patientes présentant une insuffisance rénale et un taux sérique de potassium situé dans dans la limite supérieure à la normale avant le traitement, et en particulier lors de l'utilisation concomitante de médicaments d'épargne potassique. Voir également rubrique 4.5.

En cas d'hypertriglycéridémie chez la patiente ou dans sa famille, le risque de pancréatite peut être augmenté lors de l'utilisation de CHC.

Bien que de légères augmentations de la pression artérielle aient été signalées chez de nombreuses utilisatrices de CHC, les augmentations cliniquement significatives sont rares. Un lien de causalité entre l'utilisation d'un CHC et l'hypertension clinique n'a pas été établi. Si toutefois une hypertension artérielle durable et cliniquement significative apparaît lors de l'utilisation d'un CHC, il est prudent que le médecin suspende la prise des comprimés et traite l'hypertension. Si le médecin le juge raisonnable, le CHC pourra être pris à nouveau une fois que les antihypertenseurs auront de normaliser la tension.

L'apparition ou l'aggravation des affections suivantes a pu être observée lors de la grossesse ou lors de l'utilisation de CHC, bien que la responsabilité des CHC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit lié à une cholestase ; lithiase biliaire ; porphyrie ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome hémolytique et urémique ; chorée de Sydenham ; herpès gestationnel ; hypoacousie due à une otosclérose.

Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angiœdème héréditaire ou acquis.

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques, peut nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. L'arrêt du CHC est également requis en cas de récidive d'un ictère cholestatique survenu initialement pendant la grossesse ou lors d'une prise antérieure de stéroïdes sexuels.

Bien que les CHC puissent avoir un effet sur l'insulino-résistance périphérique et la tolérance au glucose, rien n'indique qu'il soit nécessaire d'ajuster le traitement des personnes diabétiques utilisant un CHC faiblement dosé (contenant < 50 mcg d'éthinylestradiol). Il convient toutefois de surveiller étroitement les patientes diabétiques prenant un CHC, en particulier pendant les premiers mois d'utilisation.

Des cas d'aggravation de dépression, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous CHC.

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

Un chloasma peut survenir occasionnellement, 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 et aux rayons ultraviolets pendant la prise de CHC.

Examen médical/consultation

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Drovelis, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La tension 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 Drovelis 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 au cas de la patiente concernée.
Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ni du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et des autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité des CHC peut être réduite, en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux pendant la prise des comprimés roses actifs (voir rubrique 4.2) ou d'utilisation concomitante d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Contrôle du cycle

Avec tous les CHC, des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir, en particulier pendant les premiers mois d'utilisation. Par conséquent, l'évaluation de la régularité des saignements n'a de sens qu'après une période d'adaptation d'environ trois cycles. Le pourcentage de femmes utilisant Drovelis et présentant des saignements intermenstruels est de 14 à 20 %. Pour la plupart de ces épisodes il s'agit uniquement de « spotting ».

Si des saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles précédents réguliers, des causes non hormonales doivent être envisagées et des examens diagnostiques adéquats sont indiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez un faible pourcentage de femmes (6-8 %), les hémorragies de privation peuvent ne pas se produire pendant la prise des comprimés placebo. Si l'hémorragie de privation ne se produit pas et si Drovelis a été pris conformément aux instructions décrites dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si Drovelis n'a pas été pris comme indiqué ou si deux hémorragies de privation consécutives ne se produisent pas, la possibilité d'une grossesse doit être exclue avant de poursuivre l'utilisation de Drovelis.

Analyses biologiques

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut influencer les résultats de certains examens biologiques, notamment les tests de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques des protéines (transporteuses), comme la transcortine ou corticosteroid-binding globulin (CBG) 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. La drospirénone provoque une augmentation de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique, induite par sa légère activité anti-minéralocorticoïde.

Excipients à effet notoire

Les patientes présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Interactions pharmacocinétiques

Effets d'autres médicaments sur Drovelis

Des interactions peuvent survenir avec des médicaments inducteurs des enzymes microsomales, ce qui peut induire une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et entraîner des métrorragies et/ou un échec de la contraception.

- *Prise en charge*

Une 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 persister pendant environ 4 semaines.

- *Traitement à court terme*

Les femmes sous traitement par médicaments inducteurs enzymatiques doivent utiliser temporairement une méthode barrière ou une autre méthode de contraception, en plus du CHC. La méthode barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitante et pendant les 28 jours suivant l'arrêt de ce traitement. Si l'administration du médicament concomitant persiste au-delà de la fin de la prise des comprimés actifs roses de la plaquette en cours, les comprimés placebo blancs doivent être jetés et la plaquette suivante doit être entamée directement.

- *Traitement à long terme*

Chez les femmes sous traitement à long terme par des médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, une autre méthode de contraception, fiable, non hormonale, est recommandée.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Médicaments augmentant la clairance des CHC (induction enzymatique)
Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine et médicaments pour traiter l'infection à VIH (p. ex. ritonavir, névirapine et éfavirenz) et probablement felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate et préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Médicaments induisant des effets variables sur la clairance des CHC
En cas de co-administration avec des CHC, de nombreuses combinaisons 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 et de progestatifs. L'effet de ces changements peut être cliniquement significatif dans certains cas.

Par conséquent, les informations de prescription des médicaments concomitants utilisés pour le traitement de l'infection à VIH/VHC doivent être consultées afin d'identifier les interactions potentielles et les recommandations associées. En cas de doute, une méthode de contraception barrière supplémentaire doit être utilisée par les femmes sous traitement par un inhibiteur de protéase ou par un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Médicaments diminuant la clairance des CHC (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 des œstrogènes ou des progestatifs ou des deux.

- *Interactions potentielles avec la drospirénone*

Dans une étude en administration répétée d'une association drospirénone (3 mg/jour) / éthinylestradiol (0,02 mg/jour), la co-administration pendant 10 jours de kétoconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation de l'aire sous la courbe pendant une période de 24 heures ($ASC_{[0\text{-}24\ h]}$) de la drospirénone (et de l'éthinylestradiol) de 2,7 fois (et 1,4 fois, respectivement).

- *Interactions potentielles avec l'estétrol*

L'estétrol est principalement glucuronisé par l'enzyme UDP-glucuronosyltransférase (UGT) 2B7 (voir rubrique 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »). Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée avec l'estétrol et le puissant inhibiteur d'UGT acide valproïque.

Effets de Drovelis sur les autres médicaments

Les contraceptifs oraux peuvent affecter le métabolisme de certaines autres substances actives. En conséquence, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent soit augmenter (p. ex. ciclosporine), soit diminuer (p. ex. lamotrigine).

Sur base d'études d'inhibition *in vitro* et d'études d'interaction *in vivo* menées chez des volontaires de sexe féminin en utilisant l'oméprazole, la simvastatine et le midazolam comme substrat marqueur, une interaction de la drospirénone à des doses de 3 mg avec le métabolisme d'autres substances actives est peu probable.

Sur base d'études d'inhibition *in vitro*, une interaction de l'estétrol présent dans Drovelis avec le métabolisme d'autres substances actives est peu probable.

Interactions pharmacodynamiques

L'utilisation concomitante avec les médicaments utilisés pour le traitement de l'infection au VHC contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et du dasabuvir, avec ou sans ribavirine, peut augmenter le risque d'élévations du taux d'ALAT chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir rubrique 4.4). Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun œstrogène; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres œstrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine et avec le traitement par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.4).

Chez les patientes sans insuffisance rénale, l'utilisation concomitante de drospirénone et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'a pas montré un effet significatif sur les taux sériques de potassium. Néanmoins, l'utilisation concomitante de Drovelis avec des antagonistes de l'aldostérone ou des diurétiques d'épargne potassique n'a pas été étudiée. Dans ce cas, le potassium sérique doit être testé pendant le premier cycle de traitement. Voir également rubrique 4.4.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Drovelis n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Si une grossesse survient au cours du traitement par Drovelis, la prise doit être immédiatement interrompue.

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Drovelis chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Sur base de l'expérience chez l'animal, des effets néfastes dus à l'action hormonale des substances actives ne peuvent pas être exclus.

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

Allaitement

Les contraceptifs hormonaux et des métabolites pourraient être excrétés en petites quantités dans le lait humain, et pourraient affecter les nouveau-nés/nourrissons.

Les CHC peuvent avoir des effets sur l'allaitement dans la mesure où ils pourraient réduire la quantité de lait humain et en modifier la composition. L'utilisation de CHC n'est donc pas recommandée chez la mère allaitante jusqu'au sevrage complet de l'enfant et une méthode de contraception alternative doit être proposée aux femmes qui souhaitent allaiter.

Fertilité

Drovelis est indiqué pour la contraception orale. Pour des informations sur le retour de la fertilité, voir rubrique 5.1.

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

Drovelis n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées avec Drovelis sont des métrorragies (4,3 %), des céphalées (3,2 %), de l'acné (3,2 %), des hémorragies vaginales (2,7 %) et de la dysménorrhée (2,4 %).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables qui ont été identifiés sont énumérés ci-dessous (voir tableau 3).
Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification système-organe MedDRA et par fréquence en utilisant la convention suivante : fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) et rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000).

Tableau 3 : Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**
Infections et infestations		Infection fongique Infection vaginale Infection des voies urinaires	Mastite

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)			Fibroadénome du sein
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Trouble de l'appétit	Hyperkaliémie Rétention d'eau
Affections psychiatriques	Anomalies et troubles de l'humeur(1) Trouble de la libido	Dépression(2) Trouble anxieux(3) Insomnie Trouble affectif(4) Stress	Nervosité
Affections du système nerveux	Céphalées	Migraine Sensation vertigineuse Paresthésie Somnolence	Amnésie
Affections oculaires			Déficit visuel Vision trouble Sécheresse oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige
Affections vasculaires		Bouffée de chaleur	Hypertension Thrombose veineuse Thrombophlébite Hypotension Varice
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale Nausées	Distension abdominale Vomissements Diarrhée	Reflux gastro-œsophagien Colite Trouble de la motilité gastro-intestinale Constipation Dyspepsie Flatulence Bouche sèche Gonflement des lèvres
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Alopécie Hyperhidrose(5) Affections cutanées(6)	Dermatite(7) Trouble pigmentaire(8) Hirsutisme Séborrhée Prurit Gonflement du visage Urticaire Altération de la couleur cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Dorsalgie	Contractures musculaires Gêne dans un membre Tuméfaction articulaire Douleur dans les extrémités
Affections du rein et des voies urinaires			Spasme vésical Odeur d'urine anormale
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales			Grossesse extra-utérine
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur mammaire Métrorragie Hémorragie vaginale Dysménorrhée Ménorragie	Hémorragie de privation anormale(9) Gonflement mammaire Trouble vulvovaginal(10) Pertes vaginales Syndrome prémenstruel Masse du sein(11) Spasme utérin Hémorragie utérine Ménométrorragie Dyspareunie	Kyste de l'ovaire Troubles de la lactation Trouble endométrial Métrorragies fonctionnelles Douleur pelvienne Affection du mamelon Altération de la couleur du sein Saignement pendant les rapports sexuels

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Œdème Douleur thoracique Sensation d'état anormal	Malaise(12) Douleur Hyperthermie
Investigations	Fluctuation du poids	Augmentation des enzymes hépatiques Anomalie des lipides (ou dyslipidémies)	Augmentation de la pression artérielle Exploration fonctionnelle rénale anormale Augmentation du taux sanguin de potassium Augmentation du taux sanguin de glucose Diminution de l'hémoglobine Diminution de la ferritine sérique Présence de sang dans les urines

(1) y compris labilité affective, colère, humeur euphorique, irritabilité, altération de l'humeur et sautes d'humeur
(2) y compris humeur dépressive, symptôme dépressif, état larmoyant et dépression
(3) y compris agitation, anxiété, trouble anxieux généralisé et crise de panique
(4) y compris trouble affectif, détresse émotionnelle et pleurs
(5) y compris sueurs nocturnes, hyperhidrose et sueur froide
(6) y compris sécheresse cutanée, rash et gonflement cutané
(7) y compris dermatite et eczéma
(8) y compris chloasma et hyperpigmentation cutanée
(9) y compris hémorragie de privation anormale, aménorrhée, trouble menstruel, menstruation irrégulière, oligoménorrhée et polyménorrhée
(10) y compris odeur vaginale, gêne vulvovaginale, sécheresse vulvovaginale, douleur vulvovaginale, prurit vulvovaginal et sensation de brûlure vulvovaginale
(11) y compris masse du sein et maladie fibrokystique du sein
(12) y compris malaise et diminution de la performance

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 dans la rubrique 4.4.

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés chez les femmes utilisant des CHC, lesquels sont évoqués dans la rubrique 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi :
Troubles thrombo-emboliques veineux ;
Troubles thrombo-emboliques artériels ;
Hypertension ;
Tumeurs hépatiques ;
Survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec l'utilisation de CHC n'est pas certaine : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, myome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gestationnel, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique ;
Chloasma ;
La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques, pouvant nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des tests de la fonction hépatique ;
Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angiœdème héréditaire ou acquis.

La fréquence du diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée parmi les utilisatrices de CHC. Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, cette augmentation reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Le lien de causalité avec l'utilisation de CHC reste inconnu. Voir rubriques 4.3 et 4.4 pour plus d'informations.

Interactions
Les hémorragies utérines et/ou un échec de contraception peuvent résulter d'interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec les contraceptifs oraux (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

Dans une étude de phase 3 incluant 105 adolescentes âgées de 12 à 17 ans, Drovelis a été bien toléré pendant 6 cycles d'utilisation, et aucun problème de sécurité n'a été signalé au cours de l'étude.
Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées dans la population adolescente étaient la dysménorrhée (1,9 %) et les nausées (1,9 %). D'autres effets indésirables ont été signalés chez ≤ 1 % de la population de l'étude.

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 décrit en Annexe V.

4.9 Surdosage

Il n'y a encore eu aucun cas de surdosage avec Drovelis. Sur la base de l'expérience générale avec les contraceptifs oraux combinés, les symptômes pouvant survenir en cas de surdosage de comprimés roses actifs sont des nausées, des vomissements et des hémorragies de privation. Une hémorragie de privation peut même survenir chez les filles avant leur ménarche, si elles prennent accidentellement le médicament. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, progestatifs et œstrogènes en associations fixes, Code ATC : G03AA18

Mécanisme d'action

Drovelis contient l'œstrogène estétrol et le progestatif drospirénone. L'estétrol est un œstrogène qui est produit seulement pendant la grossesse par le foie fœtal humain.

L'estétrol démontre une activité anti-gonadotrope caractérisée par une baisse dose-dépendante des taux sériques de l'hormone folliculostimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH).

Le progestatif drospirénone possède des propriétés progestagénique, anti-gonadotrope, anti-androgénique et légèrement anti-minéralocorticoïde et est dépourvue d'activité estrogénique, glucocorticoïde ou anti-glucocorticoïde. Ces propriétés sont pharmacologiquement similaires à celles de l'hormone naturelle, la progestérone.

L'effet contraceptif de Drovelis est basé sur l'interaction de divers facteurs, dont le plus important est l'inhibition de l'ovulation.

Efficacité et sécurité cliniques

Deux études cliniques ont été réalisées dans le monde, une étude pivot dans l'UE et en Russie et une étude justificative aux États-Unis chez des femmes âgées de 16 à 50 ans pendant 13 cycles/1 an.

Dans l'étude pivot UE/Russie, les indices de Pearl suivants ont été calculés pour la classe d'âge de 18 à 35 ans, sur la base d'un total de 14 759 cycles, excluant les cycles avec contraception de secours et les cycles sans activité sexuelle :
Échec de la méthode : 0,26 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % : 0,77) ;
Échec de la méthode et échec de l'utilisatrice : 0,44 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % : 1,03).

L'étude aux États-Unis a relevé des indices de Pearl plus élevés que ceux calculés dans l'étude UE/Russie. Il est connu que les indices de Pearl des études réalisées aux États-Unis sont plus élevés que ceux des études en UE, mais la cause de cette divergence est inconnue.

Dans une étude clinique ouverte randomisée, 97 % des femmes dans le groupe Drovelis ont démontré un retour à l'ovulation à la fin du cycle suivant le traitement.

L'état histologique de l'endomètre a été examiné dans un sous-groupe de femmes (n = 108) lors d'un essai clinique, après 13 cycles de traitement. Aucune anomalie n'a été notée.

Population pédiatrique

Une étude de phase 3 multicentrique, en ouvert et à simple bras, visant à évaluer la sécurité, l'observance et la pharmacocinétique (PK) de Drovelis chez les adolescentes après la ménarche, a été réalisée en Europe auprès de 105 patientes âgées de 12 à 17 ans pendant 6 cycles. Les données sur les saignements programmés et non programmés chez les adolescentes ont montré un bon contrôle du cycle et un schéma acceptable, cohérents avec ceux des études de phase 3 chez les femmes adultes. Le traitement par Drovelis chez les adolescentes a entraîné une diminution des symptômes de dysménorrhée, indiquée par une réduction de plus de 30 % sur l'échelle visuelle analogique et une diminution de l'utilisation de médicaments de secours après 3 cycles d'utilisation, effet qui s'est maintenu jusqu'à la fin de l'étude. Les données pharmacocinétiques disponibles sont décrites dans la section 5.2.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Estétrol

Absorption

L'estétrol est rapidement absorbé après l'ingestion. Après la prise de Drovelis, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de 18 ng/ml sont atteintes 0,5 à 2 heures après une seule prise.
L'exposition globale à l'estétrol ne dépend pas de la prise d'aliments. La C_{max} de l'estétrol est réduite d'environ 50 % après la prise de nourriture.

Distribution

L'estétrol ne se lie pas à la SHBG. L'estétrol se lie modérément aux protéines plasmatiques humaines (45,5 % à 50,4 %) et à l'albumine sérique humaine (58,6 %) et faiblement aux alpha-glycoprotéines humaines (11,2 %). L'estétrol est réparti de manière égale entre les globules rouges et le plasma.

Les études *in vitro* ont montré que l'estétrol est un substrat des transporteurs P-gp et BCRP. Il est toutefois peu probable que l'administration concomitante de médicaments qui affectent l'activité de la P-gp et de la BCRP résulte en une interaction médicamenteuse cliniquement significative avec l'estétrol.

Biotransformation

Après administration orale, l'estétrol subit une métabolisation de phase 2 massive, formant ainsi des composés conjugués au glucuronide et au sulfate. Les deux principaux métabolites, l'estétrol-3-glucuronide et l'estétrol-16-glucuronide, ont une activité œstrogénique négligeable.
L'UGT2B7 est la principale isoforme UGT impliquée dans la biotransformation de l'estétrol en un glucuronide direct. L'estétrol subit une sulfatation, principalement par une œstrogène sulfotransférase spécifique (SULT1E1).

Élimination

Les observations montrent que la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) de l'estétrol se situe autour de 24 heures dans les conditions d'équilibre.
Suite à l'administration d'une solution orale unique de 15 mg de [^{14}C]-estétrol, environ 69 % de la radioactivité totale ont été détectés dans l'urine et 21,9 % dans les selles.

Linéarité/non-linéarité

Lorsque Drovelis est administré de 1 à 5 fois la dose, les taux plasmatiques de l'estétrol ne montrent aucun écart pertinent de la proportionnalité à la dose, après administration unique, ainsi que dans les conditions d'équilibre.

Conditions à l'état d'équilibre

L'état d'équilibre est atteint au bout de 5 jours. La C_{max} de l'estétrol est d'environ 17,9 ng/ml et est atteinte 0,5 à 2 heures après l'administration. Les concentrations sériques moyennes sont de 2,46 ng/ml. L'accumulation est très limitée avec une aire sous la courbe (ASC) quotidienne à l'état d'équilibre 60 % supérieure à celle après une prise unique.

Insuffisance rénale

Une étude visant à évaluer l'effet des maladies rénales sur la pharmacocinétique de l'estétrol a été réalisée avec une dose orale unique de 20 mg d'estétrol monohydrate administrée à des femmes présentant une fonction rénale normale, une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire (DFG) absolu ≥ 60 à < 90 ml/min), une insuffisance rénale modérée (DFG ≥ 30 à < 60 ml/min) et une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min).

La C_{max} et l'AUC_{inf} de l'estétrol ont été multipliées par ~1,1 et ~1,7, respectivement, en cas d'insuffisance rénale légère par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale ; par ~1,8 et ~ 2,3, respectivement, en cas d'insuffisance rénale modérée par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale, et par ~1,5 et ~2,3, respectivement, en cas d'insuffisance rénale sévère par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale.

La clairance rénale (CLr) a diminué de 20 % dans le groupe présentant une insuffisance rénale légère, de 40 % dans le groupe présentant une insuffisance rénale modérée et de 71 % dans le groupe présentant une insuffisance rénale sévère par rapport au groupe présentant une fonction rénale normale.

Les résultats de l'étude indiquent que l'augmentation de l'exposition plasmatique à l'estétrol chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée et sévère par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale pourrait avoir une importance clinique (voir section 4.2).

Insuffisance hépatique

Une étude a été réalisée avec une dose orale unique de 20 mg de monohydrate d'estétrol administrée à des sujets féminins présentant une fonction hépatique normale, une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).
Les résultats montrent que les ratios de la C_{max} et de l'AUCinf de l'estétrol ont été respectivement multipliées par 1,7 et 1,1 en cas d'insuffisance hépatique légère par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, par 1,9 et 1 en cas d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, et par 5,4 et 1,9 en cas d'insuffisance hépatique sévère par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale.

Drospirénone

Absorption

La drospirénone est absorbée rapidement et presque complètement. Après la prise de Drovelis, la C_{max} d'environ 48,7 ng/ml est atteinte environ 1 à 3 heures après plusieurs ingestions. La biodisponibilité est comprise entre 76 à 85 %. L'exposition globale à la drospirénone est similaire quelle que soit la prise d'aliments pendant la période entourant la prise du comprimé.

Distribution

La drospirénone se lie à l'albumine sérique, mais ne se lie pas à la SHBG ni à la CBG. Seuls 3 à 5 % de la concentration sérique totale de la substance active se retrouvent sous forme de stéroïde libre. Le volume de distribution apparent moyen de la drospirénone est de 3,7 ± 1,2 l/kg.

Biotransformation

Après administration orale, la drospirénone est massivement métabolisée. Les principaux métabolites plasmatiques sont la forme acide de la drospirénone, générée par ouverture du cycle lactone, et le 4,5-dihydrodrospirénone-3-sulfate, formé par réduction, puis sulfatation. La drospirénone subit également un métabolisme oxydatif catalysé par le CYP3A4.

Élimination

Après l'administration orale de Drovelis, les taux sériques de la drospirénone diminuent avec une demi-vie d'élimination terminale observée autour de 34 heures. Le taux de clairance métabolique sérique de la drospirénone est de 1,5 ± 0,2 ml/min/kg. La drospirénone est excrétée sous forme inchangée uniquement en quantités infimes. Les métabolites de la drospirénone sont excrétés dans les selles et l'urine dans un rapport d'excrétion d'environ 1,2 à 1,4. La $t_{1/2}$ d'excrétion des métabolites avec les urines et les selles est d'environ 40 heures.

Linéarité/non-linéarité

Les taux plasmatiques de la drospirénone ne montrent aucun écart pertinent de la proportionnalité de la dose sur la plage de 3 à 15 mg, après administration unique, ainsi que dans les conditions d'équilibre.

Conditions à l'état d'équilibre

L'état d'équilibre est atteint après 10 jours. La C_{max} de la drospirénone d'environ 48,7 ng/ml est atteinte environ 1 à 3 heures après l'administration. La concentration moyenne à l'état d'équilibre sur une période d'administration de 24 heures est d'environ 22 ng/ml. L'accumulation est très limitée avec une ASC quotidienne à l'état d'équilibre 80 % supérieure à celle après une prise unique.

Insuffisance rénale

Dans une étude réalisée avec la drospirénone 3 mg en monothérapie administrée par voie orale pendant 14 jours, les taux sériques de drospirénone à l'état d'équilibre chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] = 50 à 80 ml/min) étaient comparables à ceux des femmes présentant une fonction rénale normale. Les taux sériques de drospirénone étaient en moyenne 37 % plus élevés chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr = 30 à 50 ml/min) comparativement à ceux chez les femmes ayant une fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique

Dans une étude à dose unique, la clairance orale (CL/F) de la drospirénone était diminuée d'environ 50 % chez des volontaires atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport à celles ayant une fonction hépatique normale.

Population pédiatrique

Les concentrations résiduelles (C_{min}) à l'état d'équilibre restent stables au fil des cycles et sont similaires chez les adultes et les adolescents.

Autres populations particulières

Groupes ethniques
Aucune différence cliniquement significative au niveau de la pharmacocinétique de l'estétrol ou de la drospirénone n'a été observée entre les femmes japonaises et caucasiennes après l'administration d'une dose unique de Drovelis.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicologie en administration répétée avec l'estétrol, la drospirénone ou l'association des deux ont indiqué des effets estrogéniques et gestagènes prévisibles.

A des expositions supérieures à celles des utilisatrices de Drovelis (~27 fois pour l'estétrol et ~3,5 fois pour la drospirénone), des changements histologiques ventriculaires, sans effets cliniques, ont été observées chez le singe après l'administration répétée de l'association.

Des études de toxicité pour la reproduction conduites avec l'estétrol chez le rat et le lapin ont indiqué des effets embryotoxiques et fœtotoxiques chez les animaux à des expositions similaires à celles observées en clinique ; les effets dépendent possiblement des effets utérotoniques en fin de gestation.

Aucune étude de génotoxicité et de carcinogénicité n'a été réalisée avec l'association des deux. L'estétrol et la drospirénone ne sont pas considérés comme génotoxiques. Cependant, en raison de leur action hormonale, les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et de certaines tumeurs hormono-dépendantes.

Evaluation du risque environnemental

Les études d'évaluation du risque environnemental conduites avec la drospirénone ont montré que la drospirénone peut présenter un risque pour l'environnement aquatique (voir rubrique 6.6). Les études d'évaluation des risques environnementaux liés à l'estétrol, y compris le test de reproduction sur une génération étendue du poisson médaka japonais, ont indiqué que l'exposition environnementale prévue à l'estétrol n'affectera pas l'écosystème aquatique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés pelliculés actifs roses

Noyau du comprimé
Lactose monohydraté
Glycolate d'amidon sodique
Amidon de maïs
Povidone K30
Stéarate de magnésium (E 470b)

Enrobage du comprimé
Hypromellose (E 464)
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Talc (E 553b)
Huile de coton, hydrogénée
Dioxyde de titane (E 171)
Oxyde de fer rouge (E 172)

Comprimés pelliculés placebo blancs

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

Enrobage du comprimé
Hypromellose (E 464)
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Talc (E 553b)
Huile de coton, hydrogénée
Dioxyde de titane (E 171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 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

Plaquette en PVC transparent/aluminium contenant 28 comprimés pelliculés (24 comprimés actifs roses et 4 comprimés placebo blancs) dans une boîte avec un étui et 1, 3, 6 ou 13 autocollant(s) avec les jours de la semaine.

Présentations : 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) et 364 (13 × 28) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Les médicaments à base de drospirénone peuvent représenter 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 MARCHÉ

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1547/001
EU/1/21/1547/002
EU/1/21/1547/003
EU/1/21/1547/004

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

Date de première autorisation : 19/05/2021
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

01/2026.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu

[1]Ces incidences ont été estimées à partir de la totalité des données des études épidémiologiques, utilisant les risques relatifs des différents médicaments comparés aux CHC contenant du lévonorgestrel.
[2] Le point central de l'intervalle de 5 à 7 pour 10 000 femmes par an, basé sur le risque relatif, des CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à leur non-utilisation, qui est d'environ 2,3 à 3,6.