

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Yasmin 0,03 mg/3 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 0,030 mg d'éthinylestradiol et 3 mg de drospirénone.

Excipient à effet notoire: lactose 46 mg (sous forme de lactose monohydraté 48,17 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés jaune pâle, ronds à faces convexes, une face marquée avec les lettres "DO" dans un hexagone régulier.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### *Mode d'administration*

Voie orale.

#### *Posologie*

#### **Comment prendre Yasmin ?**

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

#### **Comment débiter Yasmin ?**

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

La prise des comprimés doit commencer le 1<sup>er</sup> jour du cycle normal de la femme (c'est-à-dire le premier jour de ses règles).

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

- Relais d'une contraception hormonale combinée (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou patch transdermique)

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

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

La femme peut passer n'importe quel jour à Yasmin s'il s'agit d'une pilule progestative seule (le jour du retrait s'il s'agit d'un implant ou d'un DIU, le jour prévu pour l'injection suivante s'il s'agit d'une forme injectable). Dans tous les cas, il sera recommandé aux femmes d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de prise de Yasmin.

- Après un avortement du premier trimestre

La femme peut commencer immédiatement. Dans ce cas, aucune méthode contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

- Après un accouchement ou un avortement du 2<sup>e</sup> trimestre.

Il est conseillé de commencer la contraception 21 à 28 jours après l'accouchement ou l'avortement du 2<sup>e</sup> trimestre. Si plus tard, il faut recommander à la femme d'utiliser en plus une contraception mécanique pendant les 7 premiers jours. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient d'éliminer l'éventualité d'une grossesse ou d'attendre les premières règles avant de commencer la COC.

En cas d'allaitement, voir rubrique 4.6.

### **Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés**

Un retard dans la prise du comprimé de **moins de 12 heures** ne modifie pas l'efficacité contraceptive. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle s'en souvient et prendre les comprimés suivants aux moments usuels.

Si le retard est **supérieur à 12 heures**, l'efficacité de la contraception peut être diminuée. Les deux règles fondamentales suivantes guident la conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés:

1. La prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. Il faut 7 jours au moins de prise ininterrompue pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

En pratique quotidienne les conseils suivants peuvent donc être donnés:

- Semaine 1

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé omis dès qu'elle s'en souvient, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Ensuite, elle continue à prendre les comprimés à l'heure habituelle. De plus, une contraception mécanique supplémentaire (préservatifs par exemple) est nécessaire pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédents, il faut envisager un risque de grossesse. Plus le nombre de comprimés oubliés est important et plus la date de l'oubli est proche de l'intervalle normal libre sans comprimés, plus le risque de grossesse est élevé.

- Semaine 2

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en souvient, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Ensuite elle continue à prendre les comprimés à l'heure habituelle. À condition que les comprimés aient été pris correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire. Toutefois, si la femme a oublié plus d'un comprimé, il faut lui conseiller de prendre des précautions supplémentaires pendant 7 jours.

- Semaine 3

Le risque de diminution de la fiabilité est maximum en raison de la proximité de l'intervalle libre de 7 jours sans comprimés. Il est cependant possible d'empêcher la diminution de l'effet contraceptif en ajustant les modalités de prise des comprimés. L'adoption de l'une des deux possibilités suivantes permet d'éviter de prendre des mesures contraceptives supplémentaires, pourvu que la femme ait pris correctement tous les comprimés au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié. Si tel n'est pas le cas, elle doit suivre la première alternative et utiliser aussi une méthode contraceptive supplémentaire pendant les 7 jours suivants.

1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en souvient, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Ensuite, elle continue à prendre les comprimés à l'heure habituelle. La plaquette suivante doit être commencée dès la fin de la précédente, c'est-à-dire sans intervalle libre entre les plaquettes. Il est peu probable qu'une hémorragie de privation apparaisse avant la fin de la seconde plaquette, mais des spotting ou des hémorragies de rupture peuvent être observées pendant les jours de prise de cette plaquette.
2. On peut également conseiller à la femme d'interrompre la prise des comprimés de la plaquette en cours. Elle respectera ensuite un intervalle libre sans comprimés de 7 jours maximum, y inclus les jours où des comprimés ont été oubliés, et elle commencera alors la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et que par la suite elle ne présente pas d'hémorragie de privation au cours du prochain intervalle libre normal, il convient d'envisager l'éventualité d'une grossesse.

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

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

plaquette.

### **Comment retarder une hémorragie de privation ?**

Pour retarder les règles, la femme doit commencer une nouvelle plaquette de Yasmin sans respecter d'intervalle libre. L'extension peut être poursuivie le temps souhaité jusqu'à la fin de la seconde plaquette. Durant cette extension, il peut se produire une hémorragie de rupture ou des spotting. Yasmin peut ensuite être repris de façon régulière après l'intervalle habituel libre de 7 jours.

Pour décaler ses règles à un autre jour de la semaine, la femme peut raccourcir la durée de l'intervalle libre d'autant de jours qu'elle le désire. Plus l'intervalle est court et plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et de survenue d'une hémorragie de rupture ou de spotting pendant la plaquette suivante est grand (comme lorsqu'on retarde les règles).

### ***Information supplémentaire concernant les populations particulières***

#### *Population pédiatrique*

Yasmin est uniquement indiqué après la ménarche. Basé sur des données épidémiologiques recueillies sur plus de 2000 adolescentes âgées de moins de 18 ans, il n'existe pas de données indiquant que la sécurité et l'efficacité dans cette jeune population est différente de celle connue chez les femmes âgées de plus de 18 ans.

#### *Patientes âgées*

Yasmin n'est pas indiqué après la ménopause.

#### *Patientes souffrant d'insuffisance hépatique*

Yasmin est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'une maladie hépatique sévère. Voir aussi rubriques 4.3 et 5.2.

#### *Patientes souffrant d'insuffisance rénale*

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

## **4.3 Contre-indications**

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si l'un de ces troubles apparaît pour la première fois au cours d'une CHC, le produit doit être arrêté immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
  - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP])
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4)
  - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4)
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
  - Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine)

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

- Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT])
- Prédilection connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
- Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux
- Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
  - diabète avec symptômes vasculaires
  - hypertension artérielle sévère
  - dyslipoprotéïnémie sévère
- Affection hépatique sévère présente ou passée, tant que les tests fonctionnels hépatiques ne se sont pas normalisés.
- Insuffisance rénale grave ou aiguë.
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) présente ou passée.
- Tumeur maligne hormono-dépendante connue ou présumée (par exemple des organes génitaux ou des seins) .
- Saignements vaginaux d'origine inconnue.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Yasmin est contre-indiqué en administration concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et du dasabuvir, ou des médicaments contenant du glécaprèvir/pibrentasvir ou du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (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 Yasmin 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 Yasmin 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 vasculaires

#### Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Yasmin, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Yasmin, 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.**

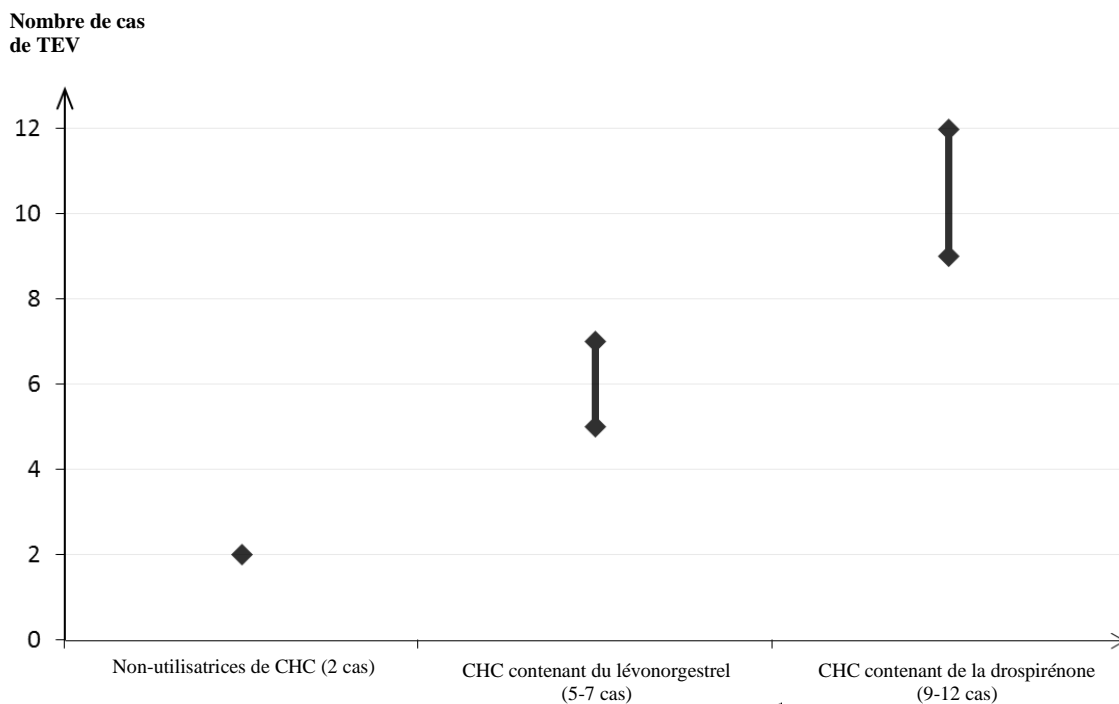
Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime<sup>1</sup> 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<sup>2</sup> 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-

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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

ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Yasmin 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**

<b>Facteur de risque</b>	<b>Commentaire</b>
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> )	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur  Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du dispositif transdermique/de la pilule/de l'anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée.  Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Yasmin n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Âge	En particulier au-delà de 35 ans

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

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « 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 ;

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

- 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 inexplicée 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 débiter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

### **Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)**

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

### **Facteurs de risque de TEA**

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Yasmin 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**

<b>Facteur de risque</b>	<b>Commentaire</b>
Âge	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> )	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 un risque augmenté de cancer du col utérin en cas d'utilisation prolongée de COC (> 5 ans), mais il n'est cependant pas établi dans quelle mesure cette observation ne serait pas imputable aux effets perturbateurs du comportement sexuel et à d'autres facteurs tels que le papillomavirus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a rapporté qu'il existe une faible augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de diagnostiquer un cancer du sein chez les femmes sous COC. Ce risque augmenté disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt de l'utilisation des COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices actuelles ou récentes de COC demeure faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études n'apportent aucun élément en faveur d'une

relation de causalité. Il est possible que cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC ou à une combinaison des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes ayant utilisé un COC ont tendance à être à un stade cliniquement moins avancé que les cancers diagnostiqués chez les femmes qui n'ont jamais utilisé de COC.

Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes ont été rapportées, et encore plus rarement, des tumeurs hépatiques malignes, chez des utilisatrices de COC. Dans quelques cas isolés, ces tumeurs se sont manifestées par des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital. Le diagnostic différentiel doit envisager une tumeur hépatique en cas de douleurs sévères de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation de volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale chez des femmes sous COC.

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

- Autres pathologies

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

Les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie, ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, peuvent présenter un risque augmenté de pancréatite lorsqu'elles utilisent des COC.

Bien qu'une légère augmentation de la pression artérielle ait été rapportée chez de nombreuses femmes sous COC, les élévations cliniquement significatives sont rares. Un arrêt d'une COC n'est justifiée que dans ces rares cas. Une relation systématique n'a pas été établie entre l'emploi de COC et une hypertension artérielle clinique. Si au cours de l'utilisation de COC, et en cas d'une hypertension pré-existante, les valeurs tensionnelles restent constamment élevées ou si une hypertension significative ne peut être convenablement contrôlée par un traitement antihypertenseur, il faut interrompre la COC. Le cas échéant, elle pourra être reprise si des valeurs tensionnelles normales peuvent être obtenues par le traitement antihypertenseur.

L'apparition ou l'aggravation des troubles suivants au cours de la grossesse a été rapportée chez des femmes sous COC, mais l'implication des COC n'a pas été prouvée: ictère et/ou prurit en rapport avec une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

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

Des troubles fonctionnels hépatiques aigus ou chroniques peuvent nécessiter l'arrêt des COC jusqu'à la normalisation des indicateurs de la fonction hépatique. La récurrence d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit en rapport avec une cholestase apparus au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones sexuelles exige l'arrêt des COC.

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

Des rapports ont fait état d'aggravations d'épilepsie, d'une maladie de Crohn et d'une rectocolite hémorragique lors de l'emploi d'un COC.

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

Un chloasma peut se produire occasionnellement, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes prédisposées au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violet pendant qu'elles suivent un COC.

Ce médicament contient 46 mg de lactose par comprimé. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

### **Consultation/examen médical**

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Yasmin 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 Yasmin comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

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

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

### **Diminution de l'efficacité**

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

### **Altération du contrôle des cycles**

Avec toute COC, des saignements irréguliers (spotting ou hémorragies de rupture) peuvent se produire, en particulier au cours des premiers mois d'utilisation. L'évaluation d'un saignement irrégulier n'a donc de sens qu'après un temps d'adaptation d'environ trois cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou se produisent après des cycles jusque là réguliers, il faut prendre en considération des causes non hormonales et des mesures diagnostiques

appropriées sont indiquées afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si le COC a été pris conformément aux instructions décrites dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si le COC n'a pas été pris conformément à ces instructions avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives font défaut, il faut exclure une grossesse avant de poursuivre la COC.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

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

- Effets d'autres médicaments sur Yasmin

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

Prise en charge

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

Traitement à court terme

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

Traitement à long terme

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

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

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

Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine, médicaments pour traiter l'infection à VIH (ritonavir, névirapine et éfavirenz) et éventuellement aussi felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate et produits contenant le remède à base de plantes millepertuis (*Hypericum perforatum*).

*Substances induisant des effets variables sur la clairance des COC :*

En cas d'administration concomitante avec les COC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations contenant des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations

plasmatiques d'œstrogènes ou de progestatifs. L'effet net de ces modifications peut s'avérer cliniquement significatif dans certains cas.

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

### *Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques) :*

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

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

Dans une étude en administration répétée d'une association de drospirénone (3 mg/jour) / éthinyloestradiol (0,02 mg/jour), l'administration concomitante de l'inhibiteur puissant du CYP3A4 qu'est le kétoconazole pendant 10 jours a entraîné une augmentation de l'ASC(0-24h) d'un facteur 2,7 pour la drospirénone et d'un facteur 1,4 pour l'éthinyloestradiol.

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

- Effets de Yasmin sur d'autres médicaments

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

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

Les données cliniques suggèrent que l'éthinyloestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, ce qui entraîne une augmentation faible (p. ex. théophylline) ou modérée (p. ex. tizanidine) de leur concentration sérique.

- Interactions pharmacodynamiques

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

Dès lors, les utilisatrices de Yasmin doivent changer de méthode de contraception (p. ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débiter un traitement par ces associations de médicaments. Yasmin peut être réinstauré 2 semaines après la fin du traitement par ces associations de médicaments.

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

- Autres formes d'interactions

### Examens biologiques

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains tests de laboratoire, dont les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, le taux plasmatique des protéines (porteuses), par exemple de la corticostéroïd-binding globulin, et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications demeurent généralement dans les limites de la normale pour le laboratoire. En raison de sa légère activité anti-minéralocorticoïde, la drospirénone accroît l'activité rénine plasmatique et l'aldostéronémie.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Yasmin n'est pas indiqué pendant la grossesse.

S'il survient une grossesse au cours de la prise de Yasmin, il faut immédiatement arrêter la prise du produit. Cependant, des études épidémiologiques étendues n'ont révélé ni un risque augmenté de malformations à la naissance chez les enfants nés de femmes ayant pris des COC avant la grossesse, ni un effet tératogène lorsque les COC avaient été prises par inadvertance au cours de la grossesse.

Des études chez l'animal ont montré des effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement (voir rubrique 5.3). Au vu de ces données chez l'animal, un effet dû à l'action hormonale des substances actives ne peut être exclu. Cependant, l'expérience générale des COC pendant la grossesse n'a pas fourni d'indication de réels effets indésirables chez l'humain.

Les données disponibles concernant l'utilisation de Yasmin au cours de la grossesse sont trop peu nombreuses pour permettre de tirer des conclusions sur d'éventuels effets néfastes de Yasmin sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. On ne dispose à l'heure actuelle d'aucune donnée épidémiologique pertinente.

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

### Allaitement

La COC peut avoir une influence sur l'allaitement en réduisant la quantité et modifiant la composition du lait maternel; c'est pourquoi l'utilisation de COC n'est donc généralement pas conseillée avant la fin de l'allaitement. De faibles quantités des contraceptifs hormonaux et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait lors de l'utilisation d'une COC. Ces quantités peuvent avoir un effet chez l'enfant.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. On n'a pas observé d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines chez les utilisatrices de COC.

#### 4.8 Effets indésirables

Pour les effets indésirables graves chez les utilisatrices de COC, voir aussi rubrique 4.4.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de Yasmin :

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
<b>Affections du système immunitaire</b>			Hypersensibilité , Asthme	Exacerbation des symptômes d'un angio- oedème héréditaire et acquis
<b>Troubles psychiatriques</b>	Humeur dépressive	Augmentation de la libido, Diminution de la libido		
<b>Affections du système nerveux</b>	Maux de tête			
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			Hypo-acousie	
<b>Affections vasculaires</b>	Migraine	Hypertension, Hypotension	Thrombo- embolie veineuse (TEV), Thrombo- embolie artérielle (TEA)	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausée	Vomissements, Diarrhée		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Acné, Eczéma, Prurit, Alopécie	Erythème noueux, Erythème polymorphe	
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Troubles menstruels, Saignements intercurrents, Douleur mammaire Pertes vaginales, Candidose vulvovaginale	Augmentation mammaire, Infection vaginale	Ecoulement mammaire	

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

#### Déclaration de certains effets indésirables particuliers

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

Les effets indésirables graves suivants ont été observés chez les femmes utilisant des COC ; ils sont commentés dans la rubrique: 4.4. Mise en garde spéciale et précautions d'emploi.

- thrombo-embolies veineuses ;
- thrombo-embolies artérielles ;
- hypertension ;
- tumeurs hépatiques ;
- apparition ou aggravation d'affections dont l'association avec les COC n'est pas certaine : maladie de Crohn, colite ulcéreuse, épilepsie, myome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique ;
- chloasma ;
- perturbations aiguës et chroniques de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt d'une COC jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique

La fréquence du diagnostic du cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes avant l'âge de 40 ans, le nombre en excès est faible par rapport au risque global de cancer de sein. La causalité avec l'utilisation de COC est inconnue. Pour d'autres informations, voir rubriques 4.3 et 4.4.

#### *Interactions*

Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être la conséquence d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques, certains antibiotiques) et les contraceptifs oraux (voir rubrique 4.5).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

#### **Belgique :**

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance,

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto: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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

**4.9 Surdosage**

Il n'y a encore aucune expérience de surdosage avec Yasmin. L'expérience générale acquise avec les COC montre que les symptômes susceptibles d'apparaître dans un tel cas sont les suivants : nausées, vomissements et hémorragies de privation. Une hémorragie de privation peut se produire chez les jeunes filles qui n'ont pas encore eu leurs premières règles si elles prennent ce médicament par erreur. Il n'y a pas d'antidotes et le traitement doit être symptomatique.

**5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique (code ATC): Progestatifs et estrogènes. Associations fixes.  
Code ATC :GO3AA12.

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

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

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

Yasmin est un contraceptif oral associant l'éthinylestradiol et un progestatif, la drospirénone. Aux doses thérapeutiques, drospirénone possède également des propriétés anti-androgéniques et une légère activité anti-minéralocorticoïde. Drospirénone n'a pas de potentiel estrogène, glucocorticoïde ou anti-glucocorticoïde. La drospirénone est donc dotée d'un profil pharmacologique ressemblant étroitement à celui de l'hormone naturelle, la progestérone.

Les études cliniques indiquent que la légère activité anti-minéralocorticoïde de Yasmin entraînent un effet antiminéralocorticoïde discret.

**5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

- Drospirénone

Absorption

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

Distribution

Après administration orale, les concentrations sériques de la drospirénone diminuent avec une demi-vie terminale de 31 heures. La drospirénone se lie à l'albumine sérique mais pas à la sex hormone binding globulin (SHBG) ou à la corticoid binding globulin (CBG). Seulement 3 à 5%

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

des concentrations sériques totales de la substance active se retrouvent sous forme de stéroïde libre. L'augmentation de la SHBG induite par l'éthinylestradiol n'influence pas la liaison de la drospirénone aux protéines sériques. Le volume de distribution apparent moyen de la drospirénone est de  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

### Biotransformation

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

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

### Élimination

La vitesse de clairance métabolique sérique de la drospirénone est de  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. La drospirénone n'est excrétée sous forme inchangée qu'à l'état de traces. Les métabolites de la drospirénone sont excrétés par voies fécale et urinaire selon un rapport de 1,2 à 1,4. La demi-vie de l'excrétion urinaire et fécale des métabolites est d'environ 40 h.

### Conditions d'équilibre

Au cours d'un cycle de traitement, les concentrations sériques maximales de la drospirénone à l'état d'équilibre (environ 70 ng/ml) sont atteintes 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 deux prises.

### Populations particulières

#### *Effet sur l'insuffisance rénale :*

A l'état d'équilibre, chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine Clcr, 50-80 ml/min), les concentrations sériques de drospirénone sont comparables à celles de femmes présentant une fonction rénale normale.

Chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée (Clcr, 30-50 ml/min), les concentrations sériques de drospirénone sont en moyenne supérieures de 37 % à celles observées chez des femmes ayant une fonction rénale normale.

Le traitement par la drospirénone est également bien toléré par les femmes présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Aucun effet cliniquement significatif d'un traitement par drospirénone sur la kaliémie n'a été observé.

#### *Effet sur l'insuffisance hépatique :*

Dans une étude à dose unique, la clairance orale (Cl/F) était diminuée d'environ 50 % chez les volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée par rapport à ceux présentant une fonction hépatique normale. Cette diminution de la clairance de la drospirénone ne s'est pas traduite par une différence apparente en termes de kaliémie. Aucune augmentation des concentrations sériques de potassium au-dessus de la limite supérieure de la normale n'a été observée en cas de diabète et de traitement associé par la spironolactone (deux facteurs de risque d'hyperkaliémie). Il peut être conclu que la drospirénone est bien tolérée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh B).

#### *Groupes ethniques :*

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

- Éthinylestradiol

#### Absorption

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

#### Distribution

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

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

#### Biotransformation

L'éthinylestradiol subit une métabolisation significative par effet de premier passage intestinal et hépatique. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique, mais une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés sont formés, ces derniers se présentant sous la forme de métabolites libres et sous la forme de métabolites glucuroconjugés et sulfoconjugés. La clairance métabolique de l'éthinylestradiol est d'environ 5 ml/min/kg.

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

#### Élimination

L'éthinylestradiol n'est pas éliminé de façon significative sous forme inchangée. Le rapport d'excrétion rénale/biliaire des métabolites est de 4 : 6. La demi-vie d'élimination des métabolites est d'environ 1 jour. La demi-vie d'élimination est de 20 heures.

#### Conditions d'équilibre

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

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Chez les animaux de laboratoire, les effets de la drospirénone et de l'éthinylestradiol se sont limités à ceux associés à l'action pharmacologique connue. En particulier, les études de toxicité reproductive ont montré des effets embryotoxiques et foetotoxiques considérés comme spécifiques à l'espèce. A des expositions à la drospirénone excédant celles des utilisatrices de Yasmin, des effets sur la différenciation sexuelle ont été observés chez les fœtus du rat mais pas du singe. Les études sur l'évaluation du risque environnemental ont montré que l'éthinylestradiol et la drospirénone présentent un risque potentiel sur l'environnement aquatique (voir rubrique 6.6).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau :*

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Amidon de maïs pré-gélatinisé

Povidone K25

Stéarate de magnésium

*Pelliculage :*

Hypromélose

Macrogol 6000

Talc

Dioxyde de titane (E 171)

Oxyde de fer jaune (E 172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

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

Plaquettes en PVC/aluminium.

Présentations :

21 comprimés

3 x 21 comprimés

6 x 21 comprimés

13 x 21 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer SA-NV

Kouterveldstraat 7A 301

B-1831 Diegem (Machelen)

**8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Belgique : BE218066  
Luxemburg: 2009050310  
1x 21 comprimés 0547151  
3x 21 comprimés 0287115  
6x 21 comprimés 0547164  
13x 21 comprimés 0547178

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

Date de première autorisation : 29 novembre 2000  
Date de dernier renouvellement : 30 novembre 2014

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

Date d'approbation : 07/2024