

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé actif rose contient 3 mg de drospirénone et de l'estérol monohydraté équivalent à 14,2 mg d'estérol.

Chaque comprimé placebo blanc ne contient pas de substance active.

Excipient à effet notoire:

Chaque comprimé actif rose contient 40 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé 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 et mode d'administration

Comment prendre Drovelis

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.

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 débiter le traitement entre le 21^{ème} et le 28^{ème} 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.

Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés

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-hypophysio-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 « spotting » 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 « *Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés* », 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 Drovelis 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 « spotting » 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 « spotting » 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, Drovelis est contre-indiqué chez les femmes présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Drovelis 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'estetrol est présentée dans la rubrique 5.2. Les résultats de l'étude indiquent que l'augmentation de l'exposition plasmatique à l'estetrol 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, Drovelis 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.

4.3 Contre-indications

Comme aucune donnée épidémiologique n'est encore disponible pour les CHC contenant de l'estérol, les contre-indications à l'utilisation des CHC contenant de l'éthinylestradiol sont considérées 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]).
 - Predisposition 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]).
 - Predisposition 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
- 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.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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 Drovelis 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 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. Drovelis contient de l'estérol. Comme aucune donnée épidémiologique n'est à ce jour disponible pour les CHC contenant de l'estérol, 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 µg d'éthinylestradiol) associé au lévonorgestrel, au norgestimate ou à la noréthistérone sont associés à un plus faible risque de TEV. On ne connaît 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 µg d'éthinylestradiol) ont montré que, sur 10 000 femmes, environ 6 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an.

On estime¹ 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 6² 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'estérol 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.

¹Ces incidences ont été estimées à partir de la totalité des données des études épidémiologiques, utilisant les risques relatifs des différents produits 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

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/m ²).	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 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 et 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 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 µg 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'estérol.

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/paritaprèvir/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 glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir 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/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine et avec le traitement par glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir. 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 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'hypertriglycémie 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'angioedème 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 récurrence 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 µg 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 (« spotting » 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 corticostéroïde-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

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

Remarque: les informations de prescription des médicaments concomitants doivent être consultées afin d'identifier toute interaction potentielle.

Interactions pharmacocinétiques

Effets d'autres médicaments sur Drovelis

Des interactions peuvent survenir avec des médicaments inducteurs des enzymes microsomiales, 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 concomitant 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), p. ex. :

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 produits 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) / éthinyloestradiol (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_[0-24 h]) de la drospirénone (et de l'éthinyloestradiol) de 2,7 fois (et 1,4 fois, respectivement).

- *Interactions potentielles avec l'estérol*

L'estérol 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'estérol 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'estérol 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 dûs 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 rubrique 4.2 et 4.4).

Allaitement

Les contraceptifs hormonaux et/ou leurs métabolites pourraient être excrétés en petites quantités dans le lait maternel, et pourraient affecter le nourrisson.

Les CHC peuvent avoir des effets sur l'allaitement dans la mesure où ils pourraient réduire la quantité de lait maternel 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 ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10\ 000$ 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		Bouffée de chaleur	Hypertension

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
vasculaires			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	Augmentation de la pression artérielle Exploration fonctionnelle

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
		dyslipidémies)	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 thromboembolique 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 événements 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'angioedème 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 événements 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 – voir 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

Estérol

Absorption

L'estérol 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'estérol ne dépend pas de la prise d'aliments. La C_{max} de l'estérol est réduite d'environ 50 % après la prise de nourriture.

Distribution

L'estérol ne se lie pas à la SHBG. L'estérol 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'estérol est réparti de manière égale entre les globules rouges et le plasma.

Les études *in vitro* ont montré que l'estérol 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'estérol.

Biotransformation

Après administration orale, l'estérol subit une métabolisation de phase 2 massive, formant ainsi des composés conjugués au glucuronide et au sulfate. Les deux principaux métabolites, l'estérol-3-glucuronide et l'estérol-16-glucuronide, ont une activité œstrogénique négligeable. L'UGT2B7 est la principale isoforme UGT impliquée dans la biotransformation de l'estérol en un glucuronide direct. L'estérol 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'estérol 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]-estérol, 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'estérol 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'estérol 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.

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 de Drovelis.

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 $3,7 \pm 1,2$ 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 $1,5 \pm 0,2$ 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.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Estétrol

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 $\sim 1,1$ et $\sim 1,7$, respectivement, en cas d'insuffisance rénale légère par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale ; par $\sim 1,8$ et $\sim 2,3$, respectivement, en cas d'insuffisance rénale modérée par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale, et par $\sim 1,5$ et $\sim 2,3$, 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).

Drospirénone

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

Estétrol

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' AUC_{inf} de l'estétrol ont été respectivement multipliés 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

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'estérol 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'estérol, 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'estérol et ~3,5 fois pour la drospirénone), des changements histologiques ventriculaires, sans effets cliniques, ont été observés chez le singe après l'administration répétée de l'association.

Des études de toxicité pour la reproduction conduites avec l'estérol 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'estérol 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-dépendants.

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'estérol, y compris le test de reproduction sur une génération étendue du poisson médaka japonais, ont indiqué que l'exposition environnementale prévue à l'estérol 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 (E470b)

Enrobage du comprimé

Hypromellose (E464)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Talc (E553b)

Huile de coton, hydrogénée

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer rouge (E172)

Comprimés pelliculés placebo blancs

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Amidon de maïs
Stéarate de magnésium (E470b)

Enrobage du comprimé
Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Talc (E553b)
Huile de coton, hydrogénée
Dioxyde de titane (E171)

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. NUMÉRO(S) 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 RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 19/05/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Allemagne

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
 - dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Drovelis dans chaque État membre, le titulaire de l'AMM conviendra avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du matériel éducatif, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme. Le matériel éducatif vise à fournir des conseils sur la manière de gérer le risque d'événements thromboemboliques.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'assurer que dans chaque État membre où Drovelis est commercialisé, tous les professionnels de santé et les patients/soignants qui sont censés prescrire, délivrer ou utiliser le produit ont accès à :

- une checklist pour les professionnels de santé
- une carte d'information pour les femmes

La checklist pour les professionnels de santé doit viser à initier une discussion entre le prescripteur et la femme afin d'évaluer son aptitude à recevoir Drovelis, notamment en ce qui concerne la présence de contre-indications ou de facteurs de risque d'événements thromboemboliques.

La checklist pour les professionnels de santé doit contenir les éléments clés suivants :

- points à aborder lors de la consultation (risque thromboembolique avec les CHC, effet des facteurs de risque intrinsèques, être attentif aux signes et symptômes d'une thrombose) ;
- checklist des contre-indications ;
- checklist des facteurs de risque ;
- rappel d'informer les femmes des situations où le risque de thromboembolie est accru et de conseiller aux femmes d'informer les professionnels de santé qu'elles prennent un CHC.

La carte d'information pour les femmes, dont le texte est inclus dans l'Annexe III, se trouvera dans la boîte du médicament. La carte d'information pour les femmes vise à fournir aux femmes, des informations sur le risque de thrombo-embolie associé aux pilules contraceptives orales combinées, sur les facteurs de risque connus, ainsi que sur les signes et symptômes de thrombo-embolies veineuse et artérielle et sur l'importance de la détection précoce de tout événement thrombo-embolique.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimés pelliculés
drospirénone/estétrol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé rose actif contient 3 mg de drospirénone et de l'estétrol monohydraté équivalent à 14,2 mg d'estétrol.
Chaque comprimé blanc placebo (inactif) ne contient aucune substance active.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

28 (1 x 28) comprimés pelliculés
84 (3 x 28) comprimés pelliculés
168 (6 x 28) comprimés pelliculés
364 (13 x 28) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) 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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Drovelis

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimés
drospirénone/estétrol

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gedeon Richter Plc.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Start

1 → 2 → 3 → 4 → 5 → ... → 28

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'AUTOCOLLANT**AUTOCOLLANT**

Choisissez l'autocollant commençant par le jour de la prise du premier comprimé et collez-le dans le cadre sur le dessus de la plaquette sur le symbole « ⇔ ».

Chaque jour sera ainsi aligné avec une rangée de pilules

Si vous oubliez une pilule, référez-vous à la notice.

Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di
Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di	Lu
Me	Je	Ve	Sa	Di	Lu	Ma
Je	Ve	Sa	Di	Lu	Ma	Me
Ve	Sa	Di	Lu	Ma	Me	Je
Sa	Di	Lu	Ma	Me	Je	Ve
Di	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LA CARTE D'INFORMATION DE LA PATIENTE

CARTE D'INFORMATION DE LA PATIENTE

INFORMATIONS IMPORTANTES SUR DROVELIS ET LE RISQUE DE CAILLOTS SANGUINS

Tous les contraceptifs hormonaux combinés comme Drovelis augmentent le risque de développer un caillot sanguin. Le risque global de caillot sanguin associé à Drovelis est faible mais les caillots peuvent être graves et même fatals dans de très rares cas.

Il est très important que vous reconnaissiez les situations dans lesquelles vous pourriez présenter un risque plus élevé de développer un caillot sanguin, les signes et symptômes auxquels vous devez rester attentive, et les mesures que vous devez prendre.

Dans quelles situations le risque de développer un caillot sanguin est-il le plus élevé ?

- Au cours de la première année d'utilisation de Drovelis (aussi en cas de reprise du traitement après une interruption de 4 semaines ou plus) ;
- Si vous avez un surpoids important ;
- Si vous avez plus de 35 ans ;
- Si l'un des membres de votre famille a développé un caillot sanguin à un âge relativement jeune (par exemple avant l'âge de 50 ans) ;
- Si vous avez accouché au cours des semaines précédentes ;

Si vous fumez et avez plus de 35 ans, il vous est fortement recommandé d'arrêter de fumer ou d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale.

Vous devez consulter un médecin immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Une douleur sévère ou un gonflement affectant dans l'une de vos jambes pouvant s'accompagner d'une sensibilité, d'une sensation de chaleur ou d'un changement de la couleur de la peau : pâleur, rougeur ou bleuissement. Vous présentez peut-être une **thrombose veineuse profonde**.
- Un essoufflement soudain inexplicable ou une respiration rapide ; une forte douleur dans la poitrine pouvant s'intensifier en cas de respiration profonde ; une toux soudaine sans cause évidente (avec parfois des crachats de sang). Vous présentez peut-être une complication grave d'une thrombose veineuse profonde, appelée **embolie pulmonaire**. Cela se produit lorsque le caillot sanguin se déplace de la jambe au poumon.
- Une douleur dans la poitrine, souvent aiguë, mais se limitant parfois à une gêne, une oppression ou une sensation de lourdeur dans la poitrine, une gêne dans le haut du corps irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, accompagnée d'une sensation de lourdeur associée à une indigestion ou une suffocation, des sueurs, des nausées, des vomissements ou des sensations vertigineuses. Vous faites peut-être une **crise cardiaque**.
- Une faiblesse ou un engourdissement du visage, du bras ou de la jambe, en particulier d'un côté du corps ; des troubles de l'élocution ou de la compréhension ; une confusion soudaine ; une perte de vision soudaine ou une vision trouble ; de fortes céphalées/migraines plus intenses que d'habitude. Vous présentez peut-être un **accident vasculaire cérébral**.

Restez attentive aux symptômes associés à un caillot sanguin, en particulier :

- si vous venez de subir une intervention chirurgicale ;
- si vous êtes restée immobilisée pendant longtemps (par exemple à cause d'une blessure ou d'une maladie, ou si vous avez une jambe dans le plâtre) ;
- si vous faites un long trajet (plus de 'environ 4 heures).

Pensez à informer votre médecin, infirmier/ère ou chirurgien que vous utilisez Drovelis :

- si vous devez ou venez de subir une intervention chirurgicale ;
- à chaque fois qu'un professionnel de santé vous demande si vous prenez un médicament.

Pour plus d'informations, veuillez lire la notice (dans l'emballage) ou consulter [adresse Web ANC].

Si vous pensez présenter un effet indésirable lié à l'utilisation de votre contraceptif hormonal combiné, parlez-en à un professionnel de santé ou conformément aux exigences nationales de déclaration.

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimés pelliculés drospirénone/estétrol

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Points importants à connaître concernant les contraceptifs hormonaux combinés (CHC):

- Ils comptent parmi les méthodes de contraception réversibles les plus fiables lorsqu'ils sont utilisés correctement.
- Ils augmentent légèrement le risque de formation d'un caillot sanguin dans les veines et les artères, en particulier pendant la première année de leur utilisation ou lorsque le contraceptif hormonal combiné est repris après une interruption de 4 semaines ou plus.
- Soyez vigilante et consultez votre médecin si vous pensez présenter les symptômes évocateurs d'un caillot sanguin (voir rubrique 2, « Caillots sanguins »).

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Drovelis et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Drovelis
3. Comment prendre Drovelis
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Drovelis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Drovelis et dans quels cas est-il utilisé

Drovelis est une pilule contraceptive utilisée pour éviter une grossesse.

- Les 24 comprimés pelliculés roses sont des comprimés actifs qui contiennent une faible quantité de deux hormones féminines différentes, à savoir l'estétrol et la drospirénone.
- Les 4 comprimés pelliculés blancs sont des comprimés inactifs qui ne contiennent aucune hormone et sont appelés comprimés placebo.
- Les pilules contraceptives contenant deux hormones différentes, comme Drovelis, sont appelées « pilules œstroprogestatives » ou « pilules combinées ». Elles agissent ensemble pour empêcher l'ovulation (libération d'un ovule par les ovaires) et pour réduire le risque que tout ovule libéré soit fécondé et vous rende enceinte.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Drovelis

Remarques générales

Avant de commencer à prendre Drovelis, vous devez lire les informations concernant les caillots sanguins (thrombose) dans la rubrique 2. Il est particulièrement important de lire la description des symptômes d'un caillot sanguin – voir rubrique 2, « Caillots sanguins ».

Avant de commencer à prendre Drovelis, votre médecin vous posera quelques questions sur vos antécédents médicaux personnels et ceux de vos proches parents. Il mesurera également votre tension artérielle et, en fonction de votre situation personnelle, pourra également procéder à d'autres examens.

Dans cette notice, plusieurs situations sont décrites dans lesquelles vous devez arrêter de prendre la pilule ou dans lesquelles la fiabilité de la pilule peut être réduite. Dans ces situations, vous ne devez pas avoir de rapport sexuel ou alors, vous devez utiliser d'autres méthodes de contraception non hormonales, comme un préservatif ou une autre méthode contraceptive barrière. N'utilisez pas les méthodes basées sur le calendrier ou la température. Ces méthodes risquent de ne pas être fiables car la pilule modifie l'évolution normale de la température et de la glaire cervicale au cours du cycle menstruel.

Drovelis, comme les autres contraceptifs hormonaux, ne protège pas contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (SIDA, syndrome d'immunodéficience acquise) ou toute autre maladie sexuellement transmissible.

Ne prenez jamais Drovelis

Vous ne devez pas prendre Drovelis si vous êtes dans l'une des situations listées ci-dessous. Si tel est le cas, vous devez en informer votre médecin. Votre médecin discutera avec vous d'autres méthodes de contraception qui seraient plus adaptées.

- si vous avez (ou avez déjà eu) un caillot dans un vaisseau sanguin d'une jambe (thrombose veineuse profonde [TVP]), d'un poumon (embolie pulmonaire [EP]) ou d'autres organes ;
- si vous vous savez atteinte d'un trouble affectant la coagulation sanguine – par exemple, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, un déficit en antithrombine III, une mutation du facteur V de Leiden ou la présence d'anticorps anti-phospholipides ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une durée prolongée (voir la rubrique « Caillots sanguins ») ;
- si vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC) ;
- si vous avez (ou avez déjà eu) une angine de poitrine (une maladie provoquant des douleurs intenses dans la poitrine et pouvant être le signe précurseur d'une crise cardiaque) ou un accident ischémique transitoire (AIT - symptômes temporaires d'AVC) ;
- si vous avez l'une des maladies suivantes pouvant augmenter le risque de caillots sanguins dans vos artères :
 - diabète sévère avec atteinte des vaisseaux sanguins ;
 - tension artérielle très élevée ;
 - taux très élevé de graisses dans le sang (cholestérol ou triglycérides) ;
 - maladie appelée hyperhomocystéinémie ;
- si vous avez (ou avez déjà eu) un type de migraine appelé « migraine avec aura » ;
- si vous avez (ou avez déjà eu) une tumeur du foie (bénigne ou maligne) ;
- si vous avez (ou avez déjà eu) une maladie du foie sévère et que votre foie n'a pas encore retrouvé un fonctionnement normal ;
- si vos reins ne fonctionnent pas correctement (insuffisance rénale) ;
- si vous avez (ou avez déjà eu) ou si on vous suspecte un cancer du sein ou des organes génitaux ;
- si vous présentez des saignements vaginaux inexplicables ;
- si vous êtes allergique à l'estérol ou à la drospirénone, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si l'un de ces problèmes survient pour la première fois pendant l'utilisation de Drovelis, cessez immédiatement de prendre le médicament et parlez-en à votre médecin. Dans l'intervalle, utilisez une méthode de contraception non hormonale. Reportez-vous également aux « Remarques générales » de la rubrique 2 ci-dessus.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Drovelis.

Dans quels cas devez-vous contacter votre médecin ?

Consultez un médecin de toute urgence

- si vous remarquez de possibles signes d'un caillot sanguin, qui pourraient indiquer que vous avez un caillot sanguin dans une jambe (thrombose veineuse profonde), que vous avez un caillot sanguin dans un poumon (embolie pulmonaire) ou que vous faites une crise cardiaque ou un AVC (voir la rubrique « Caillots sanguins » ci-dessous).

Pour la description des symptômes de ces effets indésirables graves, reportez-vous à la rubrique « Comment reconnaître un caillot sanguin ».

Si vous êtes dans l'une des situations suivantes, informez-en votre médecin.

Si le problème apparaît ou s'aggrave pendant l'utilisation de Drovelis, vous devez également en informer votre médecin:

- si un membre de votre famille proche a ou a eu un cancer du sein ;
- si vous avez un angiœdème héréditaire ou acquis. Les médicaments contenant des œstrogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'un angiœdème. Consultez votre médecin immédiatement si vous présentez les symptômes d'un angiœdème, tels qu'un gonflement du visage, de la langue et/ou de la gorge, et/ou des difficultés à déglutir ou de l'urticaire, accompagné de difficultés à respirer ;
- si vous avez une maladie du foie ou de la vésicule biliaire ;
- si vous avez une maladie des reins ;
- si vous êtes diabétique ;
- si vous souffrez de dépression ;
- si vous souffrez d'épilepsie (voir rubrique 2 « Autres médicaments et Drovelis ») ;
- si vous êtes atteinte de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique (maladie inflammatoire chronique des intestins) ;
- si vous avez un lupus érythémateux disséminé (LED – une maladie qui affecte votre système de défenses naturelles) ;
- si vous avez un syndrome hémolytique et urémique (SHU – un trouble de la coagulation sanguine qui entraîne une défaillance des reins) ;
- si vous avez une drépanocytose (une maladie héréditaire touchant les globules rouges) ;
- si vous avez des taux élevés de graisses dans le sang (hypertriglycéridémie) ou des antécédents familiaux de ce trouble. L'hypertriglycéridémie a été associée à une augmentation du risque de pancréatite (inflammation du pancréas) ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une durée prolongée (reportez-vous à la rubrique 2, « Caillots sanguins ») ;
- si vous venez juste d'accoucher, vous êtes exposée à un risque augmenté de caillots sanguins. Vous devez demander à votre médecin combien de temps après l'accouchement vous pouvez commencer à prendre Drovelis ;
- si vous avez une inflammation dans les veines situées sous la peau (thrombophlébite superficielle) ;
- si vous avez des varices ;
- si vous avez, ou avez déjà eu, un chloasma (taches de pigmentation cutanées, particulièrement sur le visage ou le cou, communément appelées « masque de grossesse »). Si tel est votre cas, évitez toute exposition directe au soleil ou aux rayons ultraviolets.
- si vous avez une maladie qui est survenue pour la première fois ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou lors d'une utilisation antérieure d'hormones sexuelles (par exemple, perte auditive, maladie du sang appelée porphyrie, rash cutané accompagné de vésicules survenant

pendant la grossesse [herpès gestationnel], maladie des nerfs se manifestant par des mouvements brusques du corps [chorée de Sydenham]).

CAILLOTS SANGUINS

L'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné tel que Drovelis augmente le risque d'apparition d'un caillot sanguin en comparaison à une non-utilisation. Dans de rares cas, un caillot sanguin peut bloquer des vaisseaux sanguins et provoquer de graves problèmes.

Les caillots sanguins peuvent se former:

- dans les veines (on parle alors de « thrombose veineuse » ou de « thrombo-embolie veineuse » [TEV])
- dans les artères (on parle alors de « thrombose artérielle » ou de « thrombo-embolie artérielle » [TEA]).

Le rétablissement, suite à des caillots sanguins, n'est pas toujours complet. Dans de rares cas, ils peuvent entraîner des séquelles graves et durables et, dans de très rares cas, ils peuvent être fatals. **Il est important de garder à l'esprit que le risque global de caillot sanguin dû à Drovelis est faible.**

COMMENT RECONNAITRE UN CAILLOT SANGUIN

Consultez un médecin de toute urgence si vous remarquez l'un des signes ou symptômes suivants.

Présentez-vous l'un de ces signes ?	Il peut éventuellement s'agir de:
<ul style="list-style-type: none"> - gonflement d'une jambe ou le long d'une veine de la jambe ou du pied, en particulier s'il s'accompagne de: <ul style="list-style-type: none"> • douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche • chaleur dans la jambe affectée • changement de couleur de la peau de la jambe, devenant p. ex. pâle, rouge ou bleue 	Thrombose veineuse profonde
<ul style="list-style-type: none"> - apparition soudaine et inexplicable d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ; - toux soudaine sans cause apparente, avec parfois des crachats de sang ; - douleur aiguë dans la poitrine, qui peut s'accroître en cas de respiration profonde ; - étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ; - battements de cœur rapides ou irréguliers ; - douleur intense à l'estomac. <p>En cas de doute, consultez un médecin car certains de ces symptômes, comme la toux ou l'essoufflement, peuvent être pris à tort pour les signes d'une maladie moins sévère telle qu'une infection respiratoire (p. ex. un simple rhume).</p>	Embolie pulmonaire
<p>Symptômes apparaissant le plus souvent dans un seul œil:</p> <ul style="list-style-type: none"> - perte immédiate de la vision ou - vision trouble sans douleur, pouvant évoluer vers une perte de vision. 	Thrombose veineuse rétinienne (caillot sanguin dans l'œil)
<ul style="list-style-type: none"> - douleur, gêne, pression, lourdeur dans la poitrine ; - sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le 	Crise cardiaque

<ul style="list-style-type: none"> bras ou le sternum ; - sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ; - sensation de gêne dans le haut du corps irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras et l'estomac ; - transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ; - faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ; - battements de cœur rapides ou irréguliers. 	
<ul style="list-style-type: none"> - apparition soudaine d'une faiblesse ou d'un engourdissement au niveau du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ; - 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 ; - apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ; - maux de tête soudains, sévères ou prolongés, sans cause connue ; - perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive. <p>Parfois, les symptômes de l'AVC peuvent être de courte durée, avec un rétablissement presque immédiat et complet, mais vous devez tout de même consulter un médecin de toute urgence car vous pourriez être exposée au risque d'un nouvel AVC.</p>	<p>Accident vasculaire cérébral (AVC)</p>
<ul style="list-style-type: none"> - gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité ; - douleur intense dans l'estomac (« abdomen aigu »). 	<p>Caillots sanguins bloquant d'autres vaisseaux sanguins</p>

CAILLOTS SANGUINS DANS UNE VEINE

Que peut-il se passer si un caillot sanguin se forme dans une veine ?

- Un lien a été établi entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés et l'augmentation du risque de caillots sanguins dans les veines (thrombose veineuse). Cependant, ces effets indésirables sont rares. Le plus souvent, ils surviennent pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné.
- Lorsqu'un caillot sanguin se forme dans une veine d'une jambe ou d'un pied, il peut provoquer une thrombose veineuse profonde (TVP).
- Si le caillot sanguin migre de la jambe vers le poumon, il peut provoquer une embolie pulmonaire.
- Dans de très rares cas, un caillot peut se former dans une veine d'un autre organe, comme l'œil (thrombose veineuse rétinienne).

À quel moment le risque d'apparition d'un caillot sanguin dans une veine est-il le plus élevé ?

Le risque d'apparition d'un caillot sanguin dans une veine est maximal pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné pris pour la première fois. Le risque peut également être augmenté lorsque vous recommencez à prendre un contraceptif hormonal combiné (le même produit ou un produit différent) après une interruption de 4 semaines ou plus.

Après la première année, le risque diminue mais reste toujours légèrement plus élevé que si vous n'utilisiez pas de contraceptif hormonal combiné.

Lorsque vous arrêtez de prendre Drovelis, le risque d'apparition de caillot sanguin revient à la normale en l'espace de quelques semaines.

Quel est le risque d'apparition d'un caillot sanguin ?

Le risque dépend de votre risque de base de TEV et du type de contraceptif hormonal combiné que vous prenez.

Le risque global de caillot sanguin dans une jambe ou un poumon (TVP ou EP) associé à Drovelis est faible.

- Sur 10 000 femmes qui n'utilisent aucun contraceptif hormonal combiné et qui ne sont pas enceintes, environ 2 développeront un caillot sanguin sur une période d'un an.
- Sur 10 000 femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné contenant une faible dose d'éthinylestradiol (< 50 microgrammes d'éthinylestradiol) associé à du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate, environ 5 à 7 développeront un caillot sanguin sur une période d'un an.
- On ignore encore quel est le risque de développer un caillot sanguin associé à Drovelis par rapport au risque associé à un contraceptif hormonal combiné contenant du lévonorgestrel.
- Le risque d'apparition d'un caillot sanguin variera selon vos antécédents médicaux personnels (voir « Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin » ci-dessous).

	Risque d'apparition d'un caillot sanguin sur une période d'un an
Femmes qui n'utilisent pas de contraceptif hormonal combiné (pilule/patch/anneau) et ne sont pas enceintes	Environ 2 femmes sur 10 000
Femmes qui utilisent une pilule contraceptive hormonale combinée contenant une faible dose d'éthinylestradiol (< 50 microgrammes d'éthinylestradiol) associé à du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate	Environ 5 à 7 femmes sur 10 000
Femmes qui utilisent Drovelis	Pas encore connu

Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin dans une veine

Le risque de caillot sanguin associé à Drovelis est faible, mais certaines situations peuvent augmenter ce risque. Le risque sera plus élevé:

- si vous avez un surpoids important (indice de masse corporelle [IMC] supérieur à 30 kg/m²) ;
- si l'un des membres de votre famille proche a eu un caillot sanguin dans une jambe, un poumon ou un autre organe à un âge relativement jeune (p. ex. avant l'âge de 50 ans). Si tel est le cas, vous pourriez être atteinte d'un trouble héréditaire de la coagulation sanguine ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une période prolongée en raison d'une blessure ou d'une maladie, ou si votre jambe est immobilisée (p. ex. plâtre). Il pourra être nécessaire d'interrompre l'utilisation de Drovelis plusieurs semaines avant l'opération chirurgicale et/ou tant que votre mobilité est réduite. Si vous devez arrêter d'utiliser Drovelis, demandez à votre médecin à quel moment vous pourrez recommencer à l'utiliser.
- avec l'âge (en particulier au-delà de 35 ans) ;
- si vous avez accouché dans les semaines précédentes.

Plus vous cumulez ces situations, plus le risque d'apparition d'un caillot sanguin augmente.

Les voyages en avion (de plus de 4 heures) peuvent augmenter temporairement le risque de caillot sanguin, en particulier si vous présentez déjà certains des autres facteurs listés.

Il est important de prévenir votre médecin si vous êtes concernée par l'une de ces situations, même si vous n'en êtes pas certaine. Votre médecin pourra décider qu'il est nécessaire d'arrêter le traitement par Drovelis.

Si l'une des situations ci-dessus évolue pendant la période où vous utilisez Drovelis, par exemple si un membre de votre famille proche développe une thrombose sans raison connue ou si vous prenez beaucoup de poids, parlez-en à votre médecin.

CAILLOTS SANGUINS DANS UNE ARTERE

Que peut-il se passer si un caillot sanguin se forme dans une artère ?

Comme un caillot sanguin dans une veine, un caillot dans une artère peut provoquer de graves problèmes. Par exemple, il peut provoquer une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC).

Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin dans une artère

Il est important de noter que le risque de crise cardiaque ou d'AVC lié à l'utilisation de Drovelis est très faible mais peut augmenter:

- avec l'âge (au-delà de 35 ans) ;
- **si vous fumez.** Lors de l'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné tel que Drovelis, il est conseillé d'arrêter de fumer. Si vous ne parvenez pas à arrêter de fumer et si vous êtes âgée de plus de 35 ans, votre médecin pourra vous conseiller d'utiliser une méthode de contraception différente ;
- si vous êtes en surpoids ;
- si vous avez une pression artérielle élevée ;
- si un membre de votre famille proche a déjà eu une crise cardiaque ou un AVC à un âge relativement jeune (avant l'âge de 50 ans). Si tel est le cas, le risque que vous ayez une crise cardiaque ou un AVC pourrait également être plus élevé ;
- si vous ou un membre de votre famille proche, avez un taux de graisses élevé dans le sang (cholestérol ou triglycérides) ;
- si vous avez des migraines, en particulier des migraines avec aura ;
- si vous avez des problèmes cardiaques (maladie de la valve cardiaque, trouble du rythme appelé fibrillation auriculaire) ;
- si vous êtes diabétique.

Si vous cumulez plusieurs de ces situations ou si l'une d'entre elles est particulièrement sévère, le risque d'apparition d'un caillot sanguin peut être encore plus élevé.

Si l'une des situations ci-dessus évolue pendant la période où vous utilisez Drovelis, par exemple si vous commencez à fumer, si un membre de votre famille proche développe une thrombose sans raison connue ou si vous prenez beaucoup de poids, parlez-en à votre médecin.

Cancer

Le cancer du sein a été observé légèrement plus souvent chez les femmes utilisant des pilules combinées, mais on ne sait pas si ceci est dû à la pilule combinée elle-même. Il se peut, par exemple, que plus de tumeurs soient détectées chez ces femmes parce qu'elles sont plus souvent examinées par leur médecin. Après l'arrêt de la pilule combinée, le risque accru diminue progressivement. Il est important de contrôler régulièrement vos seins et vous devez contacter votre médecin si vous sentez une grosseur. Vous devez également avertir votre médecin si un proche parent a ou a déjà eu un cancer du sein (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »).

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes (non cancéreuses) du foie et, plus rarement encore, des tumeurs malignes (cancéreuses) du foie ont été signalées chez des utilisatrices de pilules. Contactez votre médecin si vous ressentez une douleur abdominale inhabituelle et intense.

Le cancer du col de l'utérus est dû à une infection par le papilloma virus humain (HPV). Une fréquence accrue de ce cancer a été signalée chez les femmes utilisant la pilule pendant plus de 5 ans. On ignore si ceci est dû à l'utilisation des contraceptifs hormonaux ou à d'autres facteurs, comme une différence de comportement sexuel.

Affections psychiatriques

Certaines femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux dont Drovelis ont fait état d'une dépression ou d'un état dépressif. La dépression peut être grave et peut parfois donner lieu à des idées suicidaires. Si vous présentez des changements d'humeur et des symptômes dépressifs, sollicitez les conseils de votre médecin dès que possible.

Saignements entre les règles

Vos règles doivent normalement commencer pendant que vous prenez les comprimés placebo blancs de la plaquette de Drovelis. Au cours des premiers mois de prise de Drovelis, vous pourriez présenter des saignements inattendus (saignement en dehors des jours de placebo). Ces saignements sont le plus souvent légers et ne nécessitent généralement pas le recours à une protection périodique. Si ces saignements persistent pendant plus de quelques mois, ou s'ils commencent après quelques mois, votre médecin devra en chercher la cause.

Ce que vous devez faire si aucun saignement ne survient pendant les jours de placebo

Si vous avez pris correctement tous les comprimés actifs roses, si vous n'avez pas eu de vomissements ni de diarrhée sévère et si vous n'avez pas pris d'autres médicaments, il est très peu probable que vous soyez enceinte. Continuer de prendre Drovelis comme d'habitude

Si vous n'avez pas pris tous les comprimés correctement, ou si vos règles ne surviennent pas deux fois de suite, il se peut que vous soyez enceinte. Consultez immédiatement votre médecin. Ne commencez la plaquette suivante que si vous êtes certaine de ne pas être enceinte. Voir également la section 3 "Si vous avez vomi ou eu une diarrhée sévère" ou la section 2 "Autres médicaments et Drovelis".

Enfants et adolescents

Drovelis est indiqué uniquement après la ménarche (les premières règles).

Autres médicaments et Drovelis

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Indiquez également à tout autre médecin ou dentiste qui vous prescrit un autre médicament (ou au pharmacien qui vous le délivre) que vous utilisez Drovelis. Ils peuvent vous indiquer si vous devez utiliser des méthodes contraceptives complémentaires (par exemple l'utilisation des préservatifs) et si oui, pendant combien de temps, ou, s'il convient de modifier l'usage de l'autre médicament dont vous avez besoin.

Certains médicaments peuvent avoir une influence sur les taux sanguins de Drovelis et peuvent le rendre moins efficace dans la prévention de la grossesse, ou peuvent provoquer des saignements inattendus. Ceux-ci comprennent les médicaments utilisés pour le traitement de:

- l'épilepsie (p. ex., barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, primidone, felbamate, oxcarbazépine, topiramate) ;
- la tuberculose (p. ex. rifampicine) ;
- des infections par le VIH et le virus de l'hépatite C (VHC) (p. ex. inhibiteurs de protéase et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, tels que ritonavir, névirapine, éfavirenz) ;
- des infections fongiques (p. ex. griséofulvine) ;
- l'hypertension artérielle pulmonaire (p. ex. bosentan).

La plante médicinale appelée millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut également empêcher Drovelis d'agir correctement. Si vous souhaitez utiliser des produits à base de plantes contenant du millepertuis alors que vous utilisez déjà Drovelis, vous devez d'abord en parler avec votre médecin.

Si vous prenez des médicaments ou des plantes médicinales susceptibles de réduire l'efficacité de Drovelis, vous devez également utiliser une méthode contraceptive barrière. Il est nécessaire d'utiliser la méthode contraceptive barrière pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant 28 jours après son interruption. Si le traitement concomitant se poursuit au-delà des comprimés actifs roses de la plaquette en cours, les comprimés placebo blancs doivent être jetés et la plaquette suivante de Drovelis doit être commencée immédiatement.

Si un traitement à long terme avec les médicaments mentionnés ci-dessus est nécessaire, vous devez utiliser des méthodes contraceptives non hormonales. Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

Drovelis peut influencer l'effet d'autres médicaments, p.ex.:

- ciclosporine (médicament utilisé pour la suppression du rejet de tissu après une greffe) ;
- lamotrigine (médicament utilisé pour le traitement de l'épilepsie).

Le traitement de l'infection par le VHC par l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine et avec le traitement par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir peut entraîner une augmentation des valeurs des tests sanguins de la fonction hépatique (élévation du taux d'enzyme hépatique ALAT) chez les femmes utilisant des CHC contenant de l'éthinylestradiol. Drovelis contient de l'estérol au lieu de l'éthinylestradiol. On ne sait pas si une augmentation du taux d'enzyme hépatique ALAT peut se produire lors de l'utilisation de Drovelis avec ces associations médicamenteuses contre le VHC. Votre médecin vous conseillera à ce sujet.

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout médicament.

Analyses biologiques

Si vous devez effectuer une analyse de sang ou d'urine, informez votre médecin que vous utilisez Drovelis, car cela pourrait affecter les résultats de certains tests.

Drovelis avec des aliments et boissons

Drovelis peut être pris avec ou sans nourriture, si nécessaire avec une petite quantité d'eau.

Grossesse et allaitement

Drovelis ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou qui pensent qu'elles pourraient l'être. Si une grossesse survient au cours de l'utilisation de Drovelis, vous devez immédiatement cesser d'utiliser Drovelis et consulter votre médecin.

Si vous souhaitez être enceinte, vous pouvez arrêter de prendre Drovelis à tout moment (voir rubrique 3, « Si vous arrêtez de prendre Drovelis »).

Drovelis n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Si vous souhaitez prendre la pilule pendant l'allaitement, demandez conseil à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Drovelis contient du lactose et du sodium

Si votre médecin vous a informée d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Le comprimé rose actif contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Drovelis

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quand et comment prendre les comprimés

La plaquette de Drovelis contient 28 comprimés pelliculés: 24 comprimés actifs roses avec les substances actives (numérotés de 1 à 24) et 4 comprimés placebo blancs sans substance active (numérotés de 25 à 28).

À chaque fois que vous entamez une nouvelle plaquette de Drovelis, prenez le comprimé actif rose portant le numéro 1 (« Start »). Choisissez parmi les 7 autocollants indiquant les jours de la semaine, celui qui commence par le jour correspondant à votre premier jour de prise. Par exemple, si vous commencez un mercredi, prenez l'étiquette autocollante commençant par « Me ». Collez-la dans le cadre sur le dessus de la plaquette, sur le symbole « ⇒ ». Chaque jour sera ainsi aligné avec une rangée de pilules. Ceci vous permet de vérifier chaque jour si vous avez bien pris votre comprimé.

Prenez un comprimé chaque jour environ à la même heure, avec un peu d'eau si nécessaire.

Suivez l'ordre indiqué par les flèches, sur la plaquette, c'est-à-dire en commençant par les comprimés actifs roses puis en finissant par les comprimés placebo blancs.

Vos règles (également appelées hémorragie de privation) commenceront en général pendant les 4 jours où vous prenez les comprimés placebo blancs. Elles débutent généralement 2 à 4 jours après la prise du dernier comprimé actif rose et peuvent ne pas être terminées au moment d'entamer la plaquette suivante.

Entamez la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé placebo blanc, même si vos règles ne sont pas encore terminées. Ainsi, vous entamerez toujours les nouvelles plaquettes le même jour de la semaine et vos règles surviendront également à peu près les mêmes jours chaque mois.

Certaines utilisatrices peuvent ne pas avoir leurs règles tous les mois lors de la prise des comprimés blancs. Si vous avez pris Drovelis tous les jours en suivant ces instructions, il est peu probable que vous soyez enceinte.

Pour commencer votre première boîte de Drovelis

Si vous n'utilisiez aucun contraceptif hormonal au cours du mois précédent

Commencez à prendre Drovelis le premier jour de votre cycle (c.-à-d. le premier jour de vos règles). Si vous commencez Drovelis le premier jour de vos règles, vous serez immédiatement protégée contre une grossesse.

Vous pouvez également commencer entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle, mais alors vous devez utiliser des mesures de protection complémentaires (par exemple, un préservatif) pendant les 7 premiers jours de prise de comprimé.

Si vous utilisiez auparavant un contraceptif hormonal combiné, ou un anneau vaginal ou dispositif transdermique contraceptif combiné

Vous pouvez commencer à prendre Drovelis de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) de votre pilule précédente, mais au plus tard, le jour qui suit la période habituelle sans comprimé de la pilule précédente (ou le lendemain de la prise du dernier comprimé inactif de votre pilule précédente). Si vous utilisiez un anneau vaginal ou un dispositif transdermique contraceptif combiné, suivez les conseils de votre médecin.

Si vous utilisiez auparavant un contraceptif contenant uniquement un progestatif (pilule progestative seule, injection, implant ou dispositif intra-utérin [DIU] libérant un progestatif)

Vous pouvez passer de la pilule progestative seule à Drovelis à tout moment (pour un implant ou un DIU le jour de son retrait ; pour une injection, le jour prévu pour la nouvelle injection), mais dans tous ces cas, vous devez utiliser des mesures de protection complémentaires (par exemple, un préservatif) pendant les 7 premiers jours consécutifs de prise de comprimés.

Suite à une fausse couche ou un avortement artificiel

Suivez les conseils de votre médecin.

Après un accouchement

Vous pouvez commencer à prendre Drovelis 21 à 28 jours après l'accouchement. Si vous commencez après le 28^{ème} jour, vous devez utiliser une méthode contraceptive barrière (par exemple, un préservatif) pendant les 7 premiers jours d'utilisation de Drovelis. Si, après l'accouchement, vous avez eu un rapport sexuel avant d'avoir commencé à prendre Drovelis, vous devez d'abord vous assurer que vous n'êtes pas enceinte ou attendre les règles suivantes.

Si vous allaitez et que vous souhaitez (re)commencer Drovelis après un accouchement

Lisez la rubrique « Allaitement ».

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous ne savez pas quand démarrer votre contraception.

Si vous avez pris plus de Drovelis que vous n'auriez dû

Aucun effet nocif grave n'a été signalé lorsqu'un trop grand nombre de comprimés de Drovelis a été pris en même temps.

Si vous avez pris plusieurs comprimés en une seule fois, vous pouvez avoir des nausées, des vomissements ou des saignements vaginaux. Même les filles qui n'ont pas encore eu de règles, mais qui ont accidentellement pris ce médicament, peuvent présenter ce type de saignements.

Si vous avez pris trop de comprimés de Drovelis, ou que vous découvrez qu'un enfant a pris Drovelis, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Drovelis

Les 4 derniers comprimés blancs de la plaquette sont les comprimés placebo. Si vous oubliez l'un de ces comprimés, cela n'a aucun effet sur la fiabilité de Drovelis. Jetez le comprimé placebo blanc oublié.

Si vous oubliez un **comprimé actif rose** (comprimés 1-24 de votre plaquette), vous devez faire comme suit:

- s'il s'est écoulé **moins de 24 heures depuis l'oubli** d'un comprimé actif rose, la protection contre la grossesse n'est pas réduite. Prenez le comprimé dès que possible puis prenez les comprimés suivants à l'heure habituelle.
- s'il s'est écoulé **24 heures ou plus depuis l'oubli** du comprimé actif rose, la protection contre la grossesse peut être réduite. Plus vous avez oublié de comprimés, plus le risque de grossesse est élevé.

Le risque de protection incomplète contre une grossesse est le plus élevé si vous oubliez un comprimé actif rose au début ou à la fin de la plaquette. Par conséquent, vous devez respecter les règles suivantes (voir également le diagramme):

Plus d'un comprimé oublié sur cette plaquette:

Consultez votre médecin.

Oubli d'un comprimé actif rose entre les jours 1-7

Prenez le comprimé oublié dès que possible, même si cela signifie que vous devez prendre deux comprimés en même temps. Continuez de prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle et prenez des précautions complémentaires, par exemple, un préservatif, pendant les 7 prochains jours de prise correcte des comprimés. Si vous avez eu un rapport sexuel pendant la semaine précédant l'oubli, il existe un risque de grossesse. Dans ce cas, consultez votre médecin.

Oubli d'un comprimé actif rose entre les jours 8-17

Prenez le comprimé oublié dès que possible, même si cela signifie que vous devez prendre deux comprimés en même temps. Continuez de prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. La protection contre la grossesse n'est pas réduite, et il n'est pas nécessaire que vous preniez des précautions supplémentaires.

Oubli d'un comprimé actif rose entre les jours 18-24

Vous avez le choix entre deux possibilités:

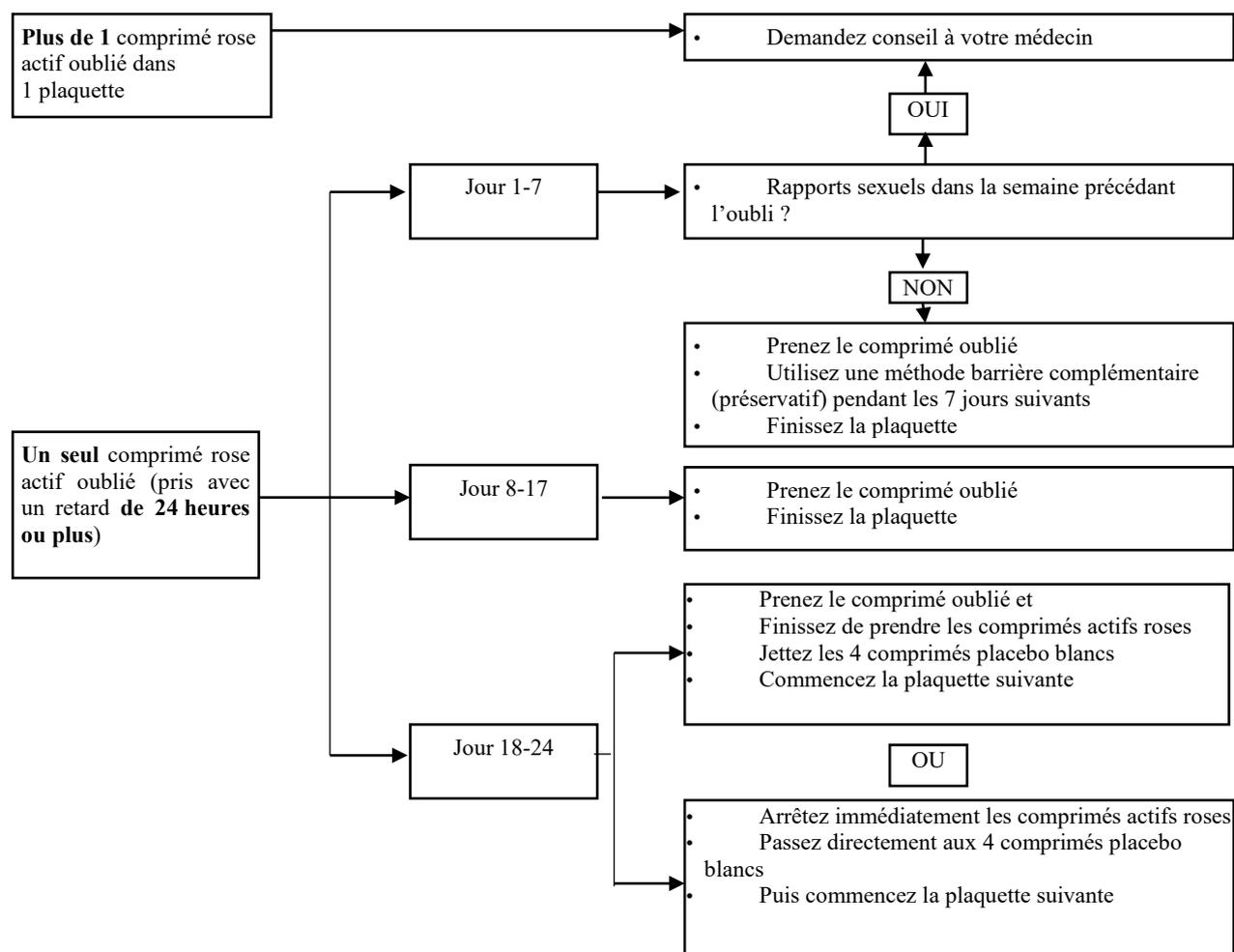
1. Prenez le comprimé oublié dès que possible, même si cela signifie que vous devez prendre deux comprimés en même temps. Continuez de prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Au lieu de prendre les comprimés placebo blancs sur cette plaquette, jetez-les, et commencez la plaquette suivante (le jour de commencement sera différent). Il est très probable que vous n'ayez vos règles qu'à la fin de la deuxième plaquette - lors de la prise des comprimés placebo blancs - mais vous pourriez avoir des pertes de sang légères ou ressemblant à des règles au cours de la deuxième plaquette.

2. Vous pouvez également arrêter les comprimés actifs roses et passer directement aux 4 comprimés placebo blancs avant la prise des comprimés placebo blancs, notez le jour où vous avez oublié votre comprimé. La période de placebo ne doit pas dépasser 4 jours. Si vous souhaitez commencer une nouvelle plaquette le jour habituel de début, prenez les comprimés placebo blancs pendant moins de 4 jours.

Si vous suivez l'une de ces deux recommandations, vous resterez protégée contre une grossesse.

Si vous avez oublié de prendre l'un des comprimés d'une plaquette et que vous n'avez pas vos règles lors de la prise des comprimés placebo, il est possible que vous soyez enceinte. Consultez votre médecin avant de commencer une nouvelle plaquette.

Calendrier: s'il s'est écoulé 24 heures ou plus depuis l'oubli des comprimés actifs roses



Plus d'un comprimé oublié sur cette plaquette

Suivre les conseils de votre médecin.

Si vous avez vomis ou eu une diarrhée sévère

Si vous vomissez dans les 3 à 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé actif rose, ou si vous avez une diarrhée sévère, il est possible que les composants actifs de la pilule n'aient pas été complètement absorbés par votre corps. La situation est similaire à l'oubli d'un comprimé. Suite à des vomissements ou à une diarrhée, vous devez prendre dès que possible un autre comprimé actif rose à prélever sur une plaquette de réserve. Prenez-le si possible dans les 24 heures qui suivent l'heure habituelle à laquelle vous prenez votre pilule. Si cela n'est pas possible ou si 24 heures ou plus se sont déjà écoulées, vous devez suivre les conseils indiqués à la rubrique « Si vous oubliez de prendre Drovelis ».

Retarder vos règles: ce que vous devez savoir

Même si ce n'est pas recommandé, vous pouvez retarder vos règles en ne prenant pas les comprimés placebo blancs de la 4^e rangée et en commençant immédiatement la nouvelle plaquette de Drovelis et en la finissant. Il est possible que vous ayez de légers saignements ou des saignements ressemblant à des règles pendant la prise de cette seconde plaquette. Terminez cette deuxième plaquette en prenant les 4 comprimés placebo blancs. Commencez ensuite la plaquette suivante. Vous pouvez demander conseil à votre médecin avant de décider de retarder vos règles.

Si vous souhaitez modifier le premier jour de vos règles

Si vous prenez les comprimés conformément aux instructions, vos règles surviendront lors des jours de prise des comprimés placebo blancs. Si vous souhaitez modifier le jour d'arrivée de vos règles, il vous suffit de diminuer le nombre de jours sous placebo - lorsque vous prenez les comprimés placebo blancs - mais ne jamais l'augmenter (4 est le maximum). Par exemple, si vous commencez à prendre les comprimés placebo blancs un vendredi, et que vous préféreriez les commencer un mardi (3 jours plus tôt), vous devez entamer votre nouvelle plaquette 3 jours plus tôt que d'habitude. Il se peut que vous n'ayez aucun saignement durant la période raccourcie de prise de comprimés placebo blancs. Pendant l'utilisation de la plaquette suivante, il se peut que vous constatiez de très légères pertes de sang (« spotting ») ou des saignements de privation les jours de prise des comprimés actifs roses.

Si vous n'êtes pas sûre de ce que vous devez faire, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre Drovelis

Vous pouvez arrêter de prendre Drovelis à tout moment. Si vous ne souhaitez pas être enceinte, demandez d'abord conseil à votre médecin concernant les autres méthodes de contraception.

Si vous arrêtez de prendre Drovelis parce que vous souhaitez être enceinte, il est recommandé d'attendre vos prochaines règles naturelles pour essayer de concevoir. Il vous sera ainsi plus facile de calculer la date de l'accouchement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, en particulier si l'effet est sévère ou persistant, ou si vous remarquez une modification de votre état de santé qui pourrait selon vous être due à Drovelis, informez-en votre médecin.

Il existe une augmentation du risque de caillots sanguins dans les veines (thrombo-embolie veineuse [TEV]) ou dans les artères (thrombo-embolie artérielle [TEA]) chez toutes les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux combinés. Pour plus de précisions sur les différents risques associés à la prise de contraceptifs hormonaux combinés, reportez-vous à la rubrique 2, « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Drovelis ».

Les effets indésirables suivants ont été associés à l'utilisation de Drovelis:

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10):

- anomalies et troubles de l'humeur, troubles de la libido ;
- maux de tête ;
- douleur abdominale, nausées ;
- acné ;
- douleur mammaire, règles douloureuses, saignement vaginal (pendant ou en dehors des règles, saignement abondant irrégulier) ;
- fluctuation du poids.

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100):

- infection fongique, infection vaginale, infection des voies urinaires ;
- changements au niveau de l'appétit (troubles de l'appétit) ;
- dépression, trouble affectif, trouble anxieux, stress, problèmes de sommeil ;
- migraine, sensation vertigineuse, fourmillements, somnolence ;
- bouffée de chaleur ;
- ballonnements (ventre), vomissements, diarrhée ;
- perte des cheveux ou de poils, transpiration excessive (hyperhidrose), sécheresse cutanée, rash, gonflement cutané ;
- maux de dos ;
- augmentation du volume des seins, grosseurs dans le sein, saignement génital anormal, douleur lors les rapports sexuels, maladie fibrokystique du sein (présence d'un ou de plusieurs kystes dans un sein), règles abondantes, absence de règles, troubles menstruels, syndrome prémenstruel, contractions de l'utérus, saignement de l'utérus ou vaginal, notamment « spotting », pertes vaginales, trouble vulvovaginal (sécheresse, douleur, odeur, gêne) ;
- fatigue, gonflement de certaines parties de votre corps p. ex. des chevilles (œdème), douleur thoracique, sensation d'état anormal ;
- analyses de sang montrant une augmentation des enzymes hépatiques, changements au niveau de certaines graisses sanguines (lipides).

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000):

- inflammation du sein ;
- masse bénigne dans le sein ;
- hypersensibilité (allergie) ;
- rétention liquidienne, augmentation du taux de potassium dans le sang ;
- nervosité ;
- perte de mémoire ;
- sécheresse oculaire, vision trouble, déficit visuel ;
- sensation de vertiges ;
- pression artérielle basse ou élevée, inflammation d'une veine avec la formation d'un caillot sanguin (thrombophlébite), varices ;
- constipation, bouche sèche, indigestion, gonflement des lèvres, flatulences, inflammation de l'intestin, reflux gastrique, contractions intestinales anormales ;
- réactions allergiques de la peau, taches de pigmentation brun doré (chloasma) et autres troubles de la pigmentation, schéma masculin de croissance des cheveux, croissance excessive des cheveux, affections cutanées comme dermatite et dermatite avec démangeaisons, pellicules et peau grasse (séborrhée) et autres affections de la peau ;
- crampes, douleur et gêne musculaires et articulaires ;
- douleur des voies urinaires, odeur anormale des urines ;
- grossesse extra-utérine ;
- kyste ovarien, augmentation spontanée de l'écoulement de lait, douleur pelvienne, décoloration du sein, saignement pendant les rapports sexuels, troubles endométriaux, affections du mamelon, saignement utérin anormal ;
- malaise et sensation de malaise général, augmentation de la température corporelle, douleur ;
- augmentation de la pression artérielle, changements dans les analyses de sang (test de la fonction rénale anormale, augmentation du taux de potassium dans le sang, augmentation de la glycémie, diminution de l'hémoglobine, réduction des réserves de fer dans le sang, sang dans l'urine) ;
- caillots sanguins dans une veine, par exemple:
 - dans une jambe ou un pied (thrombose veineuse profonde, TVP)
 - dans un poumon (embolie pulmonaire, EP)
 - crise cardiaque
 - accident vasculaire cérébral (AVC)
 - mini-AVC ou symptômes temporaires évocateurs d'AVC, connus comme un accident ischémique transitoire (AIT)
 - caillots sanguins dans le foie, l'estomac/les intestins, les reins ou un œil

Le risque d'apparition d'un caillot sanguin peut être plus élevé si vous présentez certains autres facteurs qui augmentent ce risque (voir rubrique 2 pour plus d'informations sur les facteurs augmentant le risque de caillots sanguins et les symptômes d'un caillot sanguin).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Drovelis

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Drovelis

Les substances actives sont la drospirénone et l'estérol.

Chaque comprimé actif rose contient 3 mg de drospirénone et de l'estérol monohydraté équivalent à 14,2 mg d'estérol.

Chaque comprimé placebo blanc ne contient pas de substance active.

Les autres composants sont:

Comprimés pelliculés actifs roses:

Noyau du comprimé:

Lactose monohydraté (voir rubrique 2 « Drovelis contient du lactose et du sodium »), glycolate d'amidon sodique (voir rubrique 2 « Drovelis contient du lactose et du sodium »), amidon de maïs, povidone K30, stéarate de magnésium (E470b).

Enrobage du comprimé:

Hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), talc (E553b), huile de coton hydrogénée, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

Comprimés pelliculés placebo blancs:

Noyau du comprimé:

Lactose monohydraté (voir rubrique 2 « Drovelis contient du lactose et du sodium »), amidon de maïs, stéarate de magnésium (E470b).

Enrobage du comprimé:

Hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), talc (E553b), huile de coton hydrogénée, dioxyde de titane (E171).

Comment se présente Drovelis et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés actifs sont roses, ronds, biconvexes, d'un diamètre de 6 mm, avec un logo en forme de goutte embossé sur un côté.

Les comprimés pelliculés placebo sont blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, d'un diamètre de 6 mm, avec un logo en forme de goutte embossé sur un côté.

Drovelis est disponible en boîtes en carton contenant des plaquettes de 28 comprimés pelliculés (24 comprimés actifs roses et 4 comprimés placebo blancs). Outre la ou les plaquettes, la boîte de Drovelis contient un étui et 1, 3, 6 ou 13 autocollants mentionnant les jours de la semaine. Le nombre d'autocollants dépend du nombre de plaquettes.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Allemagne

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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