



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 avril 2017

éthinyloestradiol lévonorgestrel

OPTIDRIL 30 microgrammes/150 microgrammes, comprimé pelliculé

B/1 plaquette de 21 comprimés jaunâtres + 7 comprimés rouges (CIP : 34009 267 525 1 4)

B/3 plaquettes de 21 comprimés jaunâtres + 7 comprimés rouges (CIP : 34009 267 526 8 2)

OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé

B/1 plaquette de 21 comprimés blancs + 7 comprimés rouges (CIP : 34009 221 789 6 7)

B/3 plaquettes de 21 comprimés blancs + 7 comprimés rouges (CIP : 34009 221 790 49)

Laboratoire MAJORELLE

Code ATC	G03AA07 (contraceptifs hormonaux à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Contraception orale »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	OPTIDRIL: 31/10/2012 (procédure nationale) OPTILOVA: 19/04/2012(procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	2016 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03A Contraceptifs hormonaux à usage systémique G03AA Progestatifs et estrogènes en association fixe G03AA07 lévonorgestrel et éthinylestradiol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 25/07/2012 / par arrêté du 20/07/2012 (JO du 25/07/2012).

Dans ses avis d'inscription du 06/06/2012 et du 21/11/2012, la Commission a considéré que le SMR de OPTILOVA et OPTIDRIL était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Contraception orale »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées dans les rubriques « indications thérapeutiques », « contre-indications », « mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », « grossesse et allaitement » « effets indésirables ».

Ces modifications concernent principalement une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique veineux (TEV) et artériel (TEA) incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, chez les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux combinés.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2016), OPTILOVA a fait l'objet de 687 895 prescriptions et OPTIDRIL de 205 422 prescriptions. Ces spécialités ont été majoritairement prescrites dans la prise en charge d'une contraception (71% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les contraceptifs oraux combinés ont également été prises en compte^{1,2}).

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 06/06/2012 et 21/11/2012, la place d'OPTILOVA et OPTIDRIL dans la stratégie contraceptive n'a pas été modifiée.

¹ Cnamts – DSES – DESP – Risque d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde chez les femmes sous contraceptif oral combiné en France : une étude de cohorte sur 4 millions de femmes de 15 à 49 ans à partir des données du SNIIRAM et du PMSI Rapport final du 26 juin 2013

² Weill A. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ* 2016;353:i2002

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédent des 06/06/2012 et 21/11/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ OPTILOVA et OPTIDRIL entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité/ effets indésirables est important.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OPTILOVA et OPTIDRIL reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

OPTIDRIL

RCP version 2012	RCP version Avril 2016
<p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Contraception orale.</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Contraception orale. La décision de prescrire OPTIDRIL 30 microgrammes/ 150 microgrammes, comprimé pelliculé 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 OPTIDRIL 30 microgrammes/ 150 microgrammes, comprimé pelliculé en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p>
<p>4.3. Contre-indications Les contraceptifs oraux de type combiné (COC) ne doivent pas être utilisés dans les conditions suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un contraceptif oral de type combiné, l'utilisation de contraceptifs oraux doit cesser immédiatement.</p> <ul style="list-style-type: none"> • thrombose veineuse ou antécédents de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; • thrombose artérielle ou antécédent de thrombose artérielle (notamment infarctus du myocarde), ou signes précurseurs de thrombose (par exemple angor et accident ischémique transitoire) ; • accident vasculaire cérébral (AVC) ou antécédents d'AVC ; • prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, comme une résistance à la protéine C activée, un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, une hyperhomocystéinémie et des anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique) ; • présence d'un facteur de risque sévère ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose artérielle : <ul style="list-style-type: none"> ○ diabète compliqué par une micro-ou macro-angiopathie, ○ hypertension sévère, ○ dyslipoprotéinémie sévère ; • pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une 	<p>4.3. Contre-indications Les contraceptifs oraux de type combiné (COC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un contraceptif oral de type combiné, l'utilisation de contraceptifs oraux doit cesser immédiatement.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]). ○ Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S. ○ Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4). ○ Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4). • Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine).

<p>hypertriglycéridémie sévère ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ; • tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne ; • tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (par exemple, tumeurs des organes génitaux ou du sein) ; • saignements vaginaux non diagnostiqués ; • antécédent de migraines accompagnées de signes neurologiques focalisés ; • hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients de OPTIDRIL 30 microgrammes /150 microgrammes, comprimé pelliculé. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]). ○ Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique). ○ Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux. ○ Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que : <ul style="list-style-type: none"> ▪ diabète avec symptômes vasculaires, ▪ hypertension artérielle sévère, ▪ dyslipoprotéinémie sévère, <ul style="list-style-type: none"> • pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère ; • affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ; • tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne ; • tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (par exemple, tumeurs des organes génitaux ou du sein) ; • saignements vaginaux non diagnostiqués ; • hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients de OPTIDRIL 30 microgrammes/ 150 microgrammes, comprimé pelliculé.
---	--

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Chez une femme donnée, la présence de l'un des symptômes ou facteurs de risque mentionnés ci-dessous doit faire discuter avec la patiente le rapport bénéfice/risque avant toute prescription d'une contraception orale.

En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de survenue pour la première fois de ces symptômes ou de ces facteurs de risque, il sera recommandé aux femmes de contacter leur médecin qui décidera si la contraception orale doit être interrompue.

Troubles circulatoires

~~L'utilisation de tout contraceptif oral combiné (COC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non utilisation. L'augmentation du risque thromboembolique veineux est plus élevée pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif oral combiné.~~

~~Chez les utilisatrices de contraceptifs oraux faiblement dosés en estrogènes (contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol), sans facteur de risque thromboembolique veineux connu, les études épidémiologiques ont montré que l'incidence d'un accident thromboembolique veineux était comprise entre environ 20 cas pour 100 000 années-femmes (pour les utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel) et 40 cas pour 100 000 années-femmes (pour les utilisatrices de COC contenant du désogestrel ou du gestodène). Chez les non-utilisatrices, ce risque est de 5 à 10 cas pour 100 000 années-femmes et de 60 cas pour 100 000 grossesses. Dans 1 à 2 % des cas ces accidents thromboemboliques veineux sont d'évolution fatale.~~

~~Certaines études épidémiologiques ont également associé l'utilisation de COC à une augmentation du risque thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).~~

~~Chez les utilisatrices d'une COC, de très rares cas de thrombose d'autres vaisseaux sanguins ont été observés, par exemple veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes. Il n'existe pas de consensus sur la relation entre la survenue de ces accidents et l'utilisation de contraceptifs hormonaux.~~

~~Les symptômes d'événements thrombotiques veineux ou artériels ou d'accident vasculaire cérébral peuvent être les suivants :~~

- ~~• douleur et/ou œdème inhabituel d'une jambe ;~~
- ~~• douleur thoracique sévère d'apparition brutale, avec ou sans irradiation dans le bras gauche ;~~
- ~~• dyspnée soudaine ;~~
- ~~• toux d'apparition brutale ;~~
- ~~• céphalée inhabituelle, sévère et prolongée ;~~

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 OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé 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 OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé doit être discutée entre le médecin et la patiente.

- **Troubles circulatoires :**

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. **La décision d'utiliser OPTIDRIL 30 microgrammes/ 150 microgrammes, comprimé pelliculé doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation.** Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.

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

On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6⁽¹⁾ développeront une TEV sur une période d'un an.

⁽¹⁾ Point central de l'intervalle 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

Ce nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

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

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an

- cécité brutale, partielle ou totale ;
- diplopie ;
- troubles de l'élocution ou aphasie ;
- vertiges ;
- perte de connaissance avec ou sans crise épileptique focale ;
- faiblesse ou engourdissement très marqué, affectant brutalement un côté ou l'autre du corps ;
- troubles moteurs ;
- douleur abdominale aiguë.

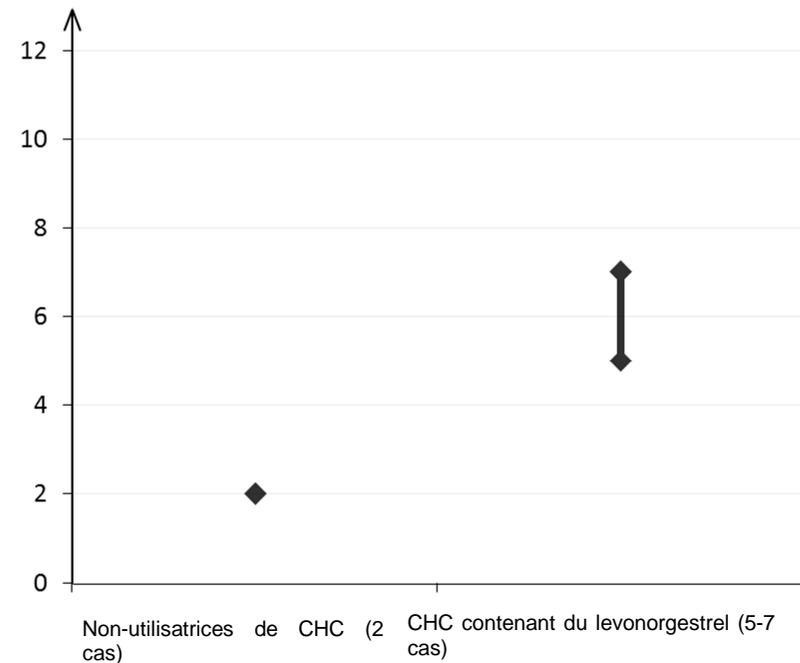
Chez les utilisatrices de COC, le risque de complications thromboemboliques veineuses augmente :

- avec l'âge ;
- en cas d'antécédents familiaux d'accident thromboembolique veineux (chez un frère, une sœur ou chez un parent relativement jeune). En cas de suspicion de prédisposition héréditaire, il convient de demander l'avis d'un spécialiste avant de prescrire une contraception orale ;
- en cas d'immobilisation prolongée, d'intervention chirurgicale majeure, de chirurgie des membres inférieurs ou de traumatisme important. Dans ces cas, il est recommandé d'interrompre la contraception (au moins quatre semaines avant une intervention chirurgicale programmée) et de ne la reprendre que deux semaines au moins après reprise d'une mobilisation complète. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si la contraception orale n'a pas été interrompue à l'avance ;
- avec l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²) ;
- la responsabilité des varices et des thrombophlébites superficielles dans la survenue ou l'aggravation d'une thrombose veineuse n'est pas établie.

Chez les utilisatrices d'une contraception orale, le risque de complication thromboembolique artérielle ou d'accident vasculaire cérébral augmente :

- avec l'âge,
- avec le tabagisme (il sera vivement recommandé aux femmes de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles désirent suivre une contraception orale),
- avec les dyslipoprotéïnémies,
- avec l'hypertension artérielle,
- en cas de migraine,
- en cas d'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²),
- en cas d'antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques artériels (chez un frère, une sœur ou chez un parent relativement jeune). En cas de suspicion de prédisposition héréditaire, il convient de demander l'avis

Nombre de cas de TEV



De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétinienes.

Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

OPTILOVA 20 microgrammes/ 100 microgrammes, comprimé pelliculé 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

d'un spécialiste avant de prescrire une contraception orale,

- en présence de valvulopathies cardiaques,
- en cas de fibrillation auriculaire.

La présence d'un facteur de risque grave ou de plusieurs facteurs de risque de maladie veineuse ou artérielle peut également constituer une contre-indication. La possibilité d'un traitement anticoagulant pourra être envisagée. En cas de survenue d'un symptôme évocateur de thrombose, il sera recommandé aux femmes utilisatrices d'une contraception orale de contacter leur médecin. En cas de survenue ou de suspicion de thrombose, la contraception orale doit être interrompue. En raison du potentiel tératogène d'un traitement anti-coagulant par dérivés coumariniques, une autre méthode contraceptive appropriée doit être instaurée.

Il sera tenu compte de l'augmentation du risque thromboembolique survenant lors du post-partum (voir rubrique 4.6 « Grossesse et allaitement »):

Les autres affections médicales pouvant entraîner des accidents vasculaires sont : le diabète sucré, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytico-urémique, les entéropathies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) et la drépanocytose.

L'augmentation de la fréquence ou de l'intensité des migraines lors d'une contraception orale (prodrome éventuel d'un accident vasculaire cérébral) peut justifier l'arrêt immédiat de celle-ci.

Tumeurs

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les COC pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le papillomavirus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 années qui suivent l'arrêt du COC.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices de COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de COC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendances à être moins évolués

défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du dispositif transdermique/de la pilule/de l'anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si OPTILOVA 20 microgrammes/ 100 microgrammes, comprimé pelliculé n'a pas été interrompu à l'avance.
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	
Antécédents familiaux (thromboembolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Âge	En particulier au-delà de 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les

cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez les utilisatrices de COC.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous COC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

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

Autres pathologies

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'un COC.

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous COC mais elle était rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate du COC n'est justifiée que dans ces rares cas.

La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant un COC doit faire interrompre celui-ci.

Le COC pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des COC, bien que la responsabilité des COC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Chez les femmes présentant un angiédème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiédème.

La survenue d'anomalie hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récurrence d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le COC.

Les COC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le

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 « Grossesse et allaitement », voir rubrique 4.6).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexplicable d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité. Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

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

traitement chez des diabétiques utilisant un COC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un COC.

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

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous COC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violet.

Consultation et examen médical avant la prise de contraceptifs oraux de type combiné

Avant l'instauration ou la reprise de OPTIDRIL 30 microgrammes /150 microgrammes, comprimé pelliculé, il sera nécessaire d'obtenir un historique médical complet (y compris les antécédents familiaux) et d'écarter toute grossesse éventuelle. Il sera également nécessaire de mesurer la pression artérielle et de pratiquer un examen médical complet, en tenant compte des contre-indications (voir rubrique 4.3) et des mises en garde (voir rubrique 4.4).

La femme sera également informée de la nécessité de lire attentivement la notice et de respecter scrupuleusement les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens pratiqués tiendront compte des recommandations médicales établies et seront adaptées à chaque patiente.

La patiente sera informée que les COC ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles (MST).

Diminution de l'efficacité

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

Troubles du cycle

Des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) peuvent survenir sous COC en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas

Facteurs de risque de TEA

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). OPTILOVA 20 microgrammes/ 100 microgrammes, comprimé pelliculé est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Âge	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales	Diabète, hyperhomocystéinémie,

survenir au cours de la période de prise des comprimés placebos (rouges). Si le COC a été pris tel que décrit dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si le COC n'a pas été pris correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre le COC. Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

associées à des événements indésirables vasculaires

valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéïnémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Tumeurs

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les COC pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le papillomavirus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît

	<p>progressivement au cours des 10 années qui suivent l'arrêt du COC.</p> <p>Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices de COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.</p> <p>Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de COC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendances à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.</p> <p>Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez les utilisatrices de COC.</p> <p>Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous COC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.</p> <p>L'utilisation de COC plus fortement dosés (50 µg éthinyloestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les COC plus faiblement dosés.</p> <p><u>Autres pathologies</u></p> <p>Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'un COC.</p> <p>Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous COC mais elle était rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate du COC n'est justifiée que dans ces rares cas.</p> <p>La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant un COC doit faire interrompre celui-ci.</p> <p>Le COC pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.</p> <p>La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des COC, bien que la responsabilité des COC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique,</p>
--	--

	<p>hypoacousie par otosclérose.</p> <p>Chez les femmes présentant un angiodème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiodème.</p> <p>La survenue d'anomalie hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récurrence d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le COC.</p> <p>Les COC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant un COC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un COC.</p> <p>Des cas d'aggravation de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous COC.</p> <p>Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous COC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.</p> <p><u>Consultation et examen médical avant la prise de contraceptifs oraux de type combiné</u></p> <p>Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par OPTILOVA 20 microgrammes/ 100 microgrammes, comprimé pelliculé, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à OPTILOVA 20 microgrammes/ 100 microgrammes, comprimé pelliculé 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.</p> <p>Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.</p> <p>Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.</p>
--	--

	<p><u>Diminution de l'efficacité</u> L'efficacité des COC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés (<u>voir rubrique 4.2</u>), de troubles gastro-intestinaux, (<u>voir rubrique 4.2</u>) ou de prise concomitante d'autres médicaments (<u>voir rubrique 4.5</u>).</p> <p><u>Troubles du cycle</u> Des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) peuvent survenir sous COC en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.</p> <p>Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.</p> <p>Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de la période de prise des comprimés placebos (rouges). Si le COC a été pris tel que <u>décrit dans la rubrique 4.2</u>, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si le COC n'a pas été pris correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre le COC.</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p>
--	--

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

~~Il importe de vérifier les interactions potentielles avec OPTIDRIL 30 microgrammes /150 microgrammes, comprimé pelliculé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments prescrits de façon concomitante.~~

~~Les interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments peuvent induire des métrorragies et engendrer des échecs de la contraception. Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.~~

Métabolisme hépatique

~~Des interactions peuvent se produire avec les médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, ce qui peut conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles (par exemple la phénitoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine, la rifampicine, la bosentan et les traitements contre le VIH (par exemple le ritonavir, la nevirapine) voire l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, la griséofulvine et les préparations contenant du millepertuis.~~

~~En général, l'induction enzymatique maximale est observée au bout d'environ 10 jours de traitement ; cependant, cet effet peut ensuite se prolonger au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement.~~

Interférence avec la circulation entérohépatique

~~Des échecs de la contraception ont été rapportés lors de l'utilisation d'antibiotiques de la classe des pénicillines et des tétracyclines. Le mécanisme de cette interaction n'est pas élucidé.~~

Conduite à tenir

~~Les femmes prenant, pendant de courte durée, un médicament appartenant à l'une des classes mentionnées ci-dessus ou d'autres substances actives (médicaments inducteurs enzymatiques) autres que la rifampicine, doivent utiliser temporairement, en plus du COC pendant toute la durée de ce traitement et pendant les 7 jours qui suivent l'arrêt du traitement, une méthode contraceptive mécanique complémentaire.~~

~~En cas de traitement par la rifampicine, les mêmes précautions s'appliquent mais la contraception mécanique doit être poursuivie 28 jours après l'arrêt de l'antibiotique.~~

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

~~Les femmes sous traitement par antibiotiques (autres que la rifampicine, voir ci-dessus) doivent utiliser une contraception mécanique jusqu'à 7 jours après~~

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

Les interactions entre les estro-progestatifs et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'estro-progestatifs.

La diminution des concentrations plasmatiques d'estro-progestatifs peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et des irrégularités menstruelles et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif estro-progestatif.

Associations contre-indiquées

+ Dasabuvir

Augmentation de l'hépatotoxicité.

+ Millepertuis

Diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).

+ Ombitasvir + Paritaprévir

Augmentation de l'hépatotoxicité.

Associations déconseillées

+ Inducteurs enzymatiques

Diminution de l'efficacité contraceptive, par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Lamotrigine (voir aussi ci-dessous Associations nécessitant des précautions d'emploi)

Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique.

Eviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.

+ Modafinil

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive, pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil, en raison de son potentiel inducteur enzymatique.

Utiliser des contraceptifs oraux normodosés ou une autre méthode contraceptive.

+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal due à l'augmentation de son

l'arrêt.

Si l'administration du traitement concomitant va au-delà de la fin de la plaquette du COC, la plaquette suivante doit être commencée sans respecter l'intervalle libre naturel.

Influence d'OPTIDRIL 30 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé sur d'autres médicaments

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

Analyses biologiques

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, les taux plasmatiques des protéines (porteurs) comme la corticostéroïd-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

métabolisme hépatique par le ritonavir.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Topiramate

Pour des doses de topiramate supérieures ou égales à 200 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogènes.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

+ Ulipristal

Risque d'antagonisme des effets du progestatif.

Ne pas reprendre un traitement estroprogestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.

+ Vémurafénib

Risque de diminution des concentrations des estroprogestatifs, avec pour conséquences un risque d'inefficacité.

+ Pérampanel

Pour des doses de pérampanel supérieures ou égales à 12 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Aprepitant

Diminution des concentrations de l'estroprogestatif ou du progestatif, avec risque de moindre efficacité contraceptive.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Bocéprévir

En dehors de l'association éthinylestradiol (0,035mg)/noréthistérone (1mg), risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le bocéprévir

Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association.

+ Bosentan

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal.

Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Elvitégravir

Diminution des concentrations d'éthinylestradiol, avec risque de moindre

	<p>efficacité contraceptive. De plus, augmentation des concentrations du progestatif. Utiliser un estroprogestatif contraceptif avec au moins 30 µg d'éthinylestradiol.</p> <p>+ Griséofulvine Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique pendant la durée de l'association et un cycle suivant.</p> <p>+ Lamotrigine Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d'une contraception orale et après son arrêt.</p> <p>+ Rufinamide Diminution modérée des concentrations d'éthinylestradiol. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.</p> <p>+ Télaprévir Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le télaprévir. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et deux cycles suivants.</p> <p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p>+ Etoricoxib Augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'étoricoxib.</p>
--	---

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

OPTIDRIL 30 microgrammes /150 microgrammes, comprimé pelliculé n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse pendant la prise de OPTIDRIL 30 microgrammes /150 microgrammes, comprimé pelliculé, son utilisation devra être immédiatement interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de mères ayant utilisé un COC avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé si un COC a été pris par erreur au cours de la grossesse.

Des études chez l'animal ont montré la présence d'effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement (voir rubrique 5.3). D'après ces données chez l'animal, un effet indésirable dû à l'activité hormonale des principes actifs ne peut être exclu. Cependant, sur la base de l'expérience de l'utilisation des COC pendant la grossesse, un tel effet indésirable n'a pas été observé chez l'homme.

Les données disponibles concernant l'utilisation de OPTIDRIL 30 microgrammes /150 microgrammes, comprimé pelliculé au cours de la grossesse sont trop peu nombreuses pour permettre de conclure à d'éventuels effets néfastes d'OPTIDRIL 30 microgrammes /150 microgrammes, comprimé pelliculé sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Aucune donnée épidémiologique ne permet à ce jour de conclure.

Allaitement

Les COC pouvant influencer sur la composition quantitative et qualitative du lait maternel, ceux-ci sont généralement déconseillés jusqu'à la fin de l'allaitement. L'utilisation de COC peut s'accompagner d'une excrétion de faibles quantités de ces contraceptifs et/ou de leurs métabolites dans le lait, pouvant avoir un effet chez l'enfant.

4.8. Effets indésirables

~~En ce qui concerne les effets indésirables graves chez les utilisatrices de COC voir rubrique 4.4.~~

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

OPTIDRIL 30 microgrammes /150 microgrammes, comprimé pelliculé n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse pendant la prise de OPTIDRIL 30 microgrammes /150 microgrammes, comprimé pelliculé, son utilisation devra être immédiatement interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de mères ayant utilisé un COC avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé si un COC a été pris par erreur au cours de la grossesse.

Des études chez l'animal ont montré la présence d'effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement (voir rubrique 5.3). D'après ces données chez l'animal, un effet indésirable dû à l'activité hormonale des principes actifs ne peut être exclu. Cependant, sur la base de l'expérience de l'utilisation des COC pendant la grossesse, un tel effet indésirable n'a pas été observé chez l'homme.

Les données disponibles concernant l'utilisation de OPTIDRIL 30 microgrammes /150 microgrammes, comprimé pelliculé au cours de la grossesse sont trop peu nombreuses pour permettre de conclure à d'éventuels effets néfastes d'OPTIDRIL 30 microgrammes /150 microgrammes, comprimé pelliculé sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Aucune donnée épidémiologique ne permet à ce jour de conclure.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise d'OPTIDRIL 30 microgrammes/ 150 microgrammes, comprimé pelliculé (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

Les COC pouvant influencer sur la composition quantitative et qualitative du lait maternel, ceux-ci sont généralement déconseillés jusqu'à la fin de l'allaitement. L'utilisation de COC peut s'accompagner d'une excrétion de faibles quantités de ces contraceptifs et/ou de leurs métabolites dans le lait, pouvant avoir un effet chez l'enfant.

4.8. Effets indésirables

Description de certains effets indésirables particuliers

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation d'OPTIDRIL 30 microgrammes /150 microgrammes, comprimé pelliculé.
 Les fréquences sont définies de la façon suivante :
 Très fréquents ($\geq 1/10$)
 Fréquents ($\geq 1/100 - < 1/10$)
 Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)
 Rares ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)
 Très rares ($< 1/10\ 000$),
 Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
 Les effets indésirables les plus fréquents ($> 10\%$) associés à l'utilisation d'OPTIDRIL 30 microgrammes /150 microgrammes, comprimé pelliculé sont les céphalées (incluant les migraines), les spottings et les métrorragies. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de COC contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation d'OPTIDRIL 30 microgrammes /150 microgrammes, comprimé pelliculé.
 Les fréquences sont définies de la façon suivante :
 Très fréquents ($\geq 1/10$)
 Fréquents ($\geq 1/100 - < 1/10$)
 Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)
 Rares ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)
 Très rares ($< 1/10\ 000$),
 Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
 Les effets indésirables les plus fréquents ($> 10\%$) associés à l'utilisation d'OPTIDRIL 30 microgrammes /150 microgrammes, comprimé pelliculé sont les céphalées (incluant les migraines), les spottings et les métrorragies. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de COC contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel :

Systèmes	Fréquence des réactions indésirables				
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Vaginite, incluant une candidose vaginale				
Affections du système immunitaire			Réactions allergiques	Urticaire, angio-œdème, Réactions anaphylactiques	Aggravation d'un lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique
Troubles du métabolisme et de la		Modification de l'appétit (augmentation ou	Intolérance au glucose		

Systèmes	Fréquence des réactions indésirables				
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Vaginite, incluant une candidose vaginale				
Affections du système immunitaire			Réactions allergiques	Urticaire, angio-œdème, Réactions anaphylactiques	Aggravation d'un lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique
Troubles du métabolisme et de la		Modification de l'appétit (augmentation ou	Intolérance au glucose		

nutrition		diminution)				nutrition		diminution)			
Affections psychiatriques	Modification de l'humeur, incluant la dépression, modifications de la libido					Affections psychiatriques	Modification de l'humeur, incluant la dépression, modifications de la libido				
Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissement				Exacerbation d'une chorée de Sydenham	Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissement				Exacerbation d'une chorée de Sydenham
Affections oculaires			Intolérance aux lentilles de contact		Inflammation du nerf optique (peut conduire à une perte partielle ou complète de vision)	Affections oculaires			Intolérance par les lentilles de contact		Inflammation du nerf optique (peut conduire à une perte partielle ou complète de vision)
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, douleur abdominale	Crampes abdominales, flatulence			Colite ischémique, exacerbation de maladie intestinales inflammatoires	Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, douleur abdominale	Crampes abdominales, flatulence			Colite ischémique, exacerbation de maladie intestinales inflammatoires

					chroniques (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique)						chroniques (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique)
Affections hépatobiliaires			Ictère cholestatique		Pancréatite avec hypertriglycéridémie grave simultanée, maladie de la vésicule biliaire (la prise de contraceptif oral combiné peut provoquer l'apparition d'une affection biliaire ou aggraver une maladie biliaire existante)	Affections hépatobiliaires			Ictère cholestatique		Pancréatite avec hypertriglycéridémie grave simultanée, maladie de la vésicule biliaire y compris lithiase biliaire (la prise de contraceptif oral combiné peut provoquer l'apparition d'une affection biliaire ou aggraver une maladie biliaire existante)
Affections de la peau et du tissu sous-	Acné	Exanthème, chloasma hirsutisme, alopecie	Erythème noueux,	érythème multiforme		Affections de la	Acné	Exanthème,	Erythème noueux,	Erythème multiform	

cutané						peau et du tissu sous-cutané		chloasma hirsutisme , alopecie		e	
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur mammaire, tension mammaire, hypertrophie mammaire, sécrétion des glandes mammaires, dysménorrhée, modification du flux menstruel, modifications au niveau du col de l'utérus et des sécrétions cervicales, aménorrhée					Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur mammaire, tension mammaire, hypertrophie mammaire, sécrétion des glandes mammaires, dysménorrhée, modification du flux menstruel, modifications au niveau du col de l'utérus et des sécrétions cervicales, aménorrhée				
Troubles généraux et	Rétention hydrique				Aggravation de						

anomalies au site d'administration					varicosités, syndrome hémolytique et urémique Otosclérose, aggravation d'une porphyrie	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique				Aggravation de varicosités, syndrome hémolytique et urémique Otosclérose, aggravation d'une porphyrie
Investigations	Modification du poids (augmentation ou diminution)	Hypertension artérielle, modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie				Investigations	Modification du poids (augmentation ou diminution)	Hypertension artérielle, modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Carcinome hépatocellulaire, tumeur bénigne du foie (par exemple hyperplasie		Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Carcinome hépatocellulaire, tumeur bénigne du foie (par exemple	

	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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr .
6.3. Durée de conservation 2 ans	6.3. Durée de conservation 3 ans
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ LABORATOIRES MAJORELLE 80 – 82, Rue Gallieni 92100 Boulogne-Billancourt	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ LABORATOIRES MAJORELLE 12 RUE DE BERRI 75008 PARIS

OPTILOVA

RCP version Avril 2012	RCP version Avril 2016
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques Contraception orale.</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques Contraception orale. La décision de prescrire OPTILOVA 20 microgrammes/ 100 microgrammes, comprimé pelliculé doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à OPTILOVA 20 microgrammes/ 100 microgramme, comprimé pelliculé en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p>
<p>4.3. Contre-indications Les contraceptifs oraux de type combiné (COC) ne doivent pas être utilisés dans les conditions suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un contraceptif oral de type combiné, l'utilisation de contraceptifs oraux doit cesser immédiatement.</p> <ul style="list-style-type: none"> • thrombose veineuse ou antécédents de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; • thrombose artérielle ou antécédent de thrombose artérielle (notamment infarctus du myocarde), ou signes précurseurs de thrombose (par exemple angor et accident ischémique transitoire) ; • accident vasculaire cérébral (AVC) ou antécédents d'AVC ; 	<p>4.3. Contre-indications Les contraceptifs oraux de type combiné (COC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un contraceptif oral de type combiné, l'utilisation de contraceptifs oraux doit cesser immédiatement.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]). ○ Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y

<ul style="list-style-type: none"> • prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, comme une résistance à la protéine C activée, un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, une hyperhomocystéinémie et des anticorps antiphospholipides (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique); • présence d'un facteur de risque sévère ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose artérielle : <ul style="list-style-type: none"> ○ diabète compliqué par une micro ou macro-angiopathie, ○ hypertension sévère, ○ dyslipoprotéinémie sévère ; • pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère ; • affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ; • tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne ; • tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (par exemple, tumeurs des organes génitaux ou du sein) ; • saignements vaginaux non diagnostiqués ; • antécédent de migraines accompagnées de signes neurologiques focalisés ; • hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients de OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé. 	<ul style="list-style-type: none"> 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) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine). ○ Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]). ○ Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique). ○ Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux. ○ Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que : <ul style="list-style-type: none"> ▪ diabète avec symptômes vasculaires, ▪ hypertension artérielle sévère, ▪ dyslipoprotéinémie sévère, • pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère ; • affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ; • tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne ; • tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (par exemple, tumeurs des organes génitaux ou du sein) ; • saignements vaginaux non diagnostiqués ; • hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients de OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé.
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde</p> <p>Chez une femme donnée, la présence de l'un des symptômes ou facteurs de risque mentionnés ci-dessous doit faire discuter avec la patiente le rapport bénéfice/risque avant toute prescription d'une contraception orale.</p> <p>En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de survenue pour la première fois de</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde</p> <p>Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé doit être discutée avec elle.</p>

ces symptômes ou de ces facteurs de risque, il sera recommandé aux femmes de contacter leur médecin qui décidera si la contraception orale doit être interrompue.

Troubles circulatoires

L'utilisation de tout contraceptif oral combiné (COC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation. L'augmentation du risque thromboembolique veineux est plus élevée pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif oral combiné.

Chez les utilisatrices de contraceptifs oraux faiblement dosés en estrogènes (contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol), sans facteur de risque thromboembolique veineux connu, les études épidémiologiques ont montré que l'incidence d'un accident thromboembolique veineux était comprise entre environ 20 cas pour 100 000 années-femmes (pour les utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel) et 40 cas pour 100 000 années-femmes (pour les utilisatrices de COC contenant du désogestrel ou du gestodène). Chez les non-utilisatrices, ce risque est de 5 à 10 cas pour 100 000 années-femmes et de 60 cas pour 100 000 grossesses. Dans 1 à 2 % des cas ces accidents thromboemboliques veineux sont d'évolution fatale.

Certaines études épidémiologiques ont également associé l'utilisation de COC à une augmentation du risque thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).

Chez les utilisatrices d'une COC, de très rares cas de thrombose d'autres vaisseaux sanguins ont été observés, par exemple veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétinienues. Il n'existe pas de consensus sur la relation entre la survenue de ces accidents et l'utilisation de contraceptifs hormonaux.

Les symptômes d'événements thrombotiques veineux ou artériels ou d'accident vasculaire cérébral peuvent être les suivants :

- douleur et/ou œdème inhabituel d'une jambe ;
- douleur thoracique sévère d'apparition brutale, avec ou sans irradiation dans le bras gauche ;
- dyspnée soudaine ;
- toux d'apparition brutale ;
- céphalée inhabituelle, sévère et prolongée ;
- cécité brutale, partielle ou totale ;
- diplopie ;
- troubles de l'élocution ou aphasie ;
- vertiges ;
- perte de connaissance avec ou sans crise épileptique focale ;
- faiblesse ou engourdissement très marqué, affectant brutalement un côté ou l'autre du corps ;

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé doit être discutée entre le médecin et la patiente.

• **Troubles circulatoires :**

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. **La décision d'utiliser OPTILOVA 20 microgrammes/ 100 microgrammes, comprimé pelliculé doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation.** Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous). On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6⁽¹⁾ développeront une TEV sur une période d'un an.

⁽¹⁾ Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

Ce nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.
La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an

- troubles moteurs ;
- douleur abdominale aiguë.

Chez les utilisatrices de COC, le risque de complications thromboemboliques veineuses augmente :

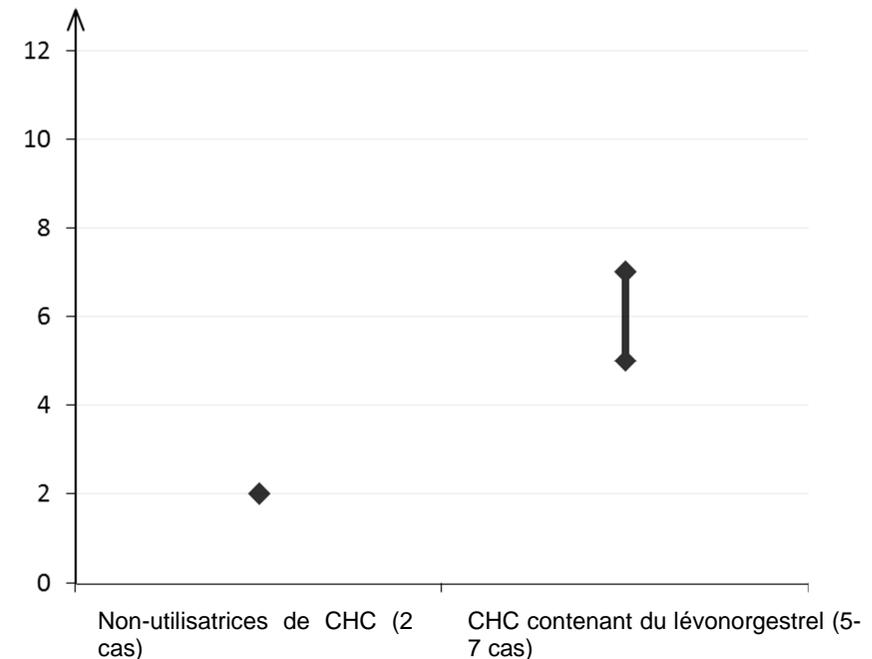
- avec l'âge ;
- en cas d'antécédents familiaux d'accident thromboembolique veineux (chez un frère, une sœur ou chez un parent relativement jeune). En cas de suspicion de prédisposition héréditaire, il convient de demander l'avis d'un spécialiste avant de prescrire une contraception orale ;
- en cas d'immobilisation prolongée, d'intervention chirurgicale majeure, de chirurgie des membres inférieurs ou de traumatisme important. Dans ces cas, il est recommandé d'interrompre la contraception (au moins quatre semaines avant une intervention chirurgicale programmée) et de ne la reprendre que deux semaines au moins après reprise d'une mobilisation complète. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si la contraception orale n'a pas été interrompue à l'avance ;
- avec l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²) ;
- la responsabilité des varices et des thrombophlébites superficielles dans la survenue ou l'aggravation d'une thrombose veineuse n'est pas établie.

Chez les utilisatrices d'une contraception orale, le risque de complication thromboembolique artérielle ou d'accident vasculaire cérébral augmente :

- avec l'âge,
- avec le tabagisme (il sera vivement recommandé aux femmes de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles désirent suivre une contraception orale),
- avec les dyslipoprotéinémies,
- avec l'hypertension artérielle,
- en cas de migraine,
- en cas d'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²),
- en cas d'antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques artériels (chez un frère, une sœur ou chez un parent relativement jeune). En cas de suspicion de prédisposition héréditaire, il convient de demander l'avis d'un spécialiste avant de prescrire une contraception orale,
- en présence de valvulopathies cardiaques,
- en cas de fibrillation auriculaire.

La présence d'un facteur de risque grave ou de plusieurs facteurs de risque de maladie veineuse ou artérielle peut également constituer une contre-indication. La possibilité d'un traitement anticoagulant pourra être envisagée. En cas de survenue d'un symptôme évocateur de thrombose, il sera recommandé aux femmes utilisatrices d'une contraception orale de contacter

Nombre de cas de TEV



De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétinienes.

Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

OPTILOVA 20 microgrammes/ 100 microgrammes, comprimé pelliculé 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

leur médecin. En cas de survenue ou de suspicion de thrombose, la contraception orale doit être interrompue. En raison du potentiel tératogène d'un traitement anti-coagulant par dérivés coumariniques, une autre méthode contraceptive appropriée doit être instaurée.

Il sera tenu compte de l'augmentation du risque thromboembolique survenant lors du post-partum (voir rubrique 4.6 « Grossesse et allaitement »).

Les autres affections médicales pouvant entraîner des accidents vasculaires sont : le diabète sucré, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytico-urémique, les entéropathies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) et la drépanocytose.

L'augmentation de la fréquence ou de l'intensité des migraines lors d'une contraception orale (prodrome éventuel d'un accident vasculaire cérébral) peut justifier l'arrêt immédiat de celle-ci.

Tumeurs

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les COC pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le papillomavirus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 années qui suivent l'arrêt du COC.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices de COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de COC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendances à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez les utilisatrices de COC.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous COC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire

défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du dispositif transdermique/de la pilule/de l'anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si OPTILOVA 20 microgrammes/ 100 microgrammes, comprimé pelliculé n'a pas été interrompu à l'avance.
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	
Antécédents familiaux (thromboembolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Âge	En particulier au-delà de 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les

évoquer une tumeur hépatique.

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

Autres pathologies

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'un COC.

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous COC mais elle était rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate du COC n'est justifiée que dans ces rares cas.

La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant un COC doit faire interrompre celui-ci.

Le COC pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des COC, bien que la responsabilité des COC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Chez les femmes présentant un angiédème héréditaire, les œstrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiédème.

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récurrence d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le COC.

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

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous COC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violet.

Consultation et examen médical avant la prise de contraceptifs oraux de type combiné

Avant l'instauration ou la reprise de OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé, il sera nécessaire d'obtenir un historique médical complet (y compris les antécédents familiaux) et d'écarter toute

thrombophlébite 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 « Grossesse et allaitement », voir rubrique 4.6).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexplicite d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité. Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

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

grossesse éventuelle. Il sera également nécessaire de mesurer la pression artérielle et de pratiquer un examen médical complet, en tenant compte des contre-indications (voir rubrique 4.3) et des mises en garde (voir rubrique 4.4).

La femme sera également informée de la nécessité de lire attentivement la notice et de respecter scrupuleusement les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens pratiqués tiendront compte des recommandations médicales établies et seront adaptées à chaque patiente.

La patiente sera informée que les COC ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles (MST).

Diminution de l'efficacité

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

Troubles du cycle

Des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) peuvent survenir sous COC en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si le COC a été pris tel que décrit dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si le COC n'a pas été pris correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre le COC.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Facteurs de risque de TEA

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). OPTILOVA 20 microgrammes/ 100 microgrammes, comprimé pelliculé est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Âge	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales	Diabète, hyperhomocystéinémie,

associées à des événements indésirables vasculaires

valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Tumeurs

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les COC pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le *papillomavirus* humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît

	<p>progressivement au cours des 10 années qui suivent l'arrêt du COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices de COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.</p> <p>Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de COC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendances à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.</p> <p>Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez les utilisatrices de COC.</p> <p>Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous COC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.</p> <p>L'utilisation de COC plus fortement dosés (50 µg éthynylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les COC plus faiblement dosés.</p> <p><u>Autres pathologies</u></p> <p>Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'un COC.</p> <p>Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous COC mais elle était rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate du COC n'est justifiée que dans ces rares cas.</p> <p>La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant un COC doit faire interrompre celui-ci.</p> <p>Le COC pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.</p> <p>La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des COC, bien que la responsabilité des COC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique,</p>
--	--

	<p>hypoacousie par otosclérose.</p> <p>Chez les femmes présentant un angiodème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiodème. La survenue d'anomalie hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récurrence d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le COC.</p> <p>Les COC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant un COC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un COC.</p> <p>Des cas d'aggravation de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous COC.</p> <p>Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous COC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.</p> <p><u>Consultation et examen médical avant la prise de contraceptifs oraux de type combiné</u></p> <p>Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par OPTILOVA 20 microgrammes/ 100 microgrammes, comprimé pelliculé, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à OPTILOVA 20 microgrammes/ 100 microgrammes, comprimé pelliculé 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.</p> <p>Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.</p> <p>Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.</p>
--	---

	<p><u>Diminution de l'efficacité</u> L'efficacité des COC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés (<u>voir rubrique 4.2</u>), de troubles gastro-intestinaux, (<u>voir rubrique 4.2</u>) ou de prise concomitante d'autres médicaments (<u>voir rubrique 4.5</u>).</p> <p><u>Troubles du cycle</u> Des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) peuvent survenir sous COC en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles. Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage. Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si le COC a été pris tel que décrit dans <u>la rubrique 4.2</u>, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si le COC n'a pas été pris correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre le COC. Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p>
--	--

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

Il importe de vérifier les interactions potentielles avec OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments prescrits de façon concomitante.

Les interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments peuvent induire des métrorragies et engendrer des échecs de la contraception. Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Métabolisme hépatique

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, ce qui peut conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles (par exemple la phénitoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine, la rifampicine, la bosentan et les traitements contre le VIH (par exemple le ritonavir, la nevirapine) voir l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, la griséofulvine et les préparations contenant du millepertuis).

En général, l'induction enzymatique maximale est observée au bout d'environ 10 jours de traitement ; cependant, cet effet peut ensuite se prolonger au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Interférence avec la circulation entérohépatique

Des échecs de la contraception ont été rapportés lors de l'utilisation d'antibiotiques de la classe des pénicillines et des tétracyclines. Le mécanisme de cette interaction n'est pas élucidé.

Conduite à tenir

Les femmes prenant, pendant de courte durée, un médicament appartenant à l'une des classes mentionnées ci-dessus ou d'autres substances actives (médicaments inducteurs enzymatiques) autres que la rifampicine, doivent utiliser temporairement, en plus du COC pendant toute la durée de ce traitement et pendant les 7 jours qui suivent l'arrêt du traitement, une méthode contraceptive mécanique complémentaire.

En cas de traitement par la rifampicine, les mêmes précautions s'appliquent mais la contraception mécanique doit être poursuivie 28 jours après l'arrêt de l'antibiotique.

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

Les femmes sous traitement par antibiotiques (autres que la rifampicine, voir ci-dessus) doivent utiliser une contraception mécanique jusqu'à 7 jours après

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

Les interactions entre les estro-progestatifs et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'estro-progestatifs.

La diminution des concentrations plasmatiques d'estro-progestatifs peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et des irrégularités menstruelles et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif estro-progestatif.

Associations contre-indiquées

+ Dasabuvir

Augmentation de l'hépatotoxicité.

+ Millepertuis

Diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).

+ Ombitasvir + Paritaprèvir

Augmentation de l'hépatotoxicité.

Associations déconseillées

+ Inducteurs enzymatiques

Diminution de l'efficacité contraceptive, par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Lamotrigine (voir aussi ci-dessous Associations nécessitant des précautions d'emploi)

Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique.

Eviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.

+ Modafinil

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive, pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil, en raison de son potentiel inducteur enzymatique.

Utiliser des contraceptifs oraux normodosés ou une autre méthode contraceptive.

+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal due à l'augmentation de son

l'arrêt.

Si l'administration du traitement concomitant va au-delà de la fin de la plaquette du COC, la plaquette suivante doit être commencée sans respecter l'intervalle libre naturel.

Influence d'OPTILOVA 20 mcg/100 microgrammes, comprimé pelliculé sur d'autres médicaments

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

Analyses biologiques

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, les taux plasmatiques des protéines (porteuses) comme la corticostéroïd-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

métabolisme hépatique par le ritonavir.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Topiramate

Pour des doses de topiramate supérieures ou égales à 200 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogènes.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

+ Ulipristal

Risque d'antagonisme des effets du progestatif.

Ne pas reprendre un traitement estroprogestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.

+ Vémurafénib

Risque de diminution des concentrations des estroprogestatifs, avec pour conséquences un risque d'inefficacité.

+ Pérampanel

Pour des doses de pérampanel supérieure ou égale à 12 mg/j : risque de diminution de l'efficacité contraceptive.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

+ Aprepitant

Diminution des concentrations de l'estroprogestatif ou du progestatif, avec risque de moindre efficacité contraceptive.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Bocéprévir

En dehors de l'association éthinylestradiol (0,035mg)/noréthistérone (1mg), risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le bocéprévir

Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association.

+ Bosentan

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal.

Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Elvitégravir

Diminution des concentrations d'éthinylestradiol, avec risque de moindre

	<p>efficacité contraceptive. De plus, augmentation des concentrations du progestatif. Utiliser un estroprogestatif contraceptif avec au moins 30 µg d'éthinylestradiol.</p> <p>+ Griséofulvine Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique pendant la durée de l'association et un cycle suivant.</p> <p>+ Lamotrigine Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d'une contraception orale et après son arrêt.</p> <p>+ Rufinamide Diminution modérée des concentrations d'éthinylestradiol. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.</p> <p>+ Télaprévir Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le télaprévir. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et deux cycles suivants.</p> <p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p>+ Etoricoxib Augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'étoricoxib.</p>
--	---

<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé n'est pas indiqué pendant la grossesse.</p> <p>En cas de découverte d'une grossesse pendant la prise de OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé, son utilisation devra être immédiatement interrompue.</p> <p>De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de mères ayant utilisé un COC avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé si un COC a été pris par erreur au cours de la grossesse.</p> <p>Des études chez l'animal ont montré la présence d'effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement (voir rubrique 5.3). D'après ces données chez l'animal, un effet indésirable dû à l'activité hormonale des principes actifs ne peut être exclu. Cependant, sur la base de l'expérience de l'utilisation des COC pendant la grossesse, un tel effet indésirable n'a pas été observé chez l'homme.</p> <p>Les données disponibles concernant l'utilisation de OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé au cours de la grossesse sont trop peu nombreuses pour permettre de conclure à d'éventuels effets néfastes d'OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Aucune donnée épidémiologique ne permet à ce jour de conclure.</p> <p>Allaitement</p> <p>Les COC pouvant influencer sur la composition quantitative et qualitative du lait maternel, ceux-ci sont généralement déconseillés jusqu'à la fin de l'allaitement. L'utilisation de COC peut s'accompagner d'une excrétion de faibles quantités de ces contraceptifs et/ou de leurs métabolites dans le lait, pouvant avoir un effet chez l'enfant.</p>	<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé n'est pas indiqué pendant la grossesse.</p> <p>En cas de découverte d'une grossesse pendant la prise de OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé, son utilisation devra être immédiatement interrompue.</p> <p>De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de mères ayant utilisé un COC avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé si un COC a été pris par erreur au cours de la grossesse.</p> <p>Des études chez l'animal ont montré la présence d'effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement (voir rubrique 5.3). D'après ces données chez l'animal, un effet indésirable dû à l'activité hormonale des principes actifs ne peut être exclu. Cependant, sur la base de l'expérience de l'utilisation des COC pendant la grossesse, un tel effet indésirable n'a pas été observé chez l'homme.</p> <p>Les données disponibles concernant l'utilisation de OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé au cours de la grossesse sont trop peu nombreuses pour permettre de conclure à d'éventuels effets néfastes d'OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Aucune donnée épidémiologique ne permet à ce jour de conclure.</p> <p>L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise d'OPTILOVA 20 microgrammes/ 100 microgrammes, comprimé pelliculé (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p> <p>Allaitement</p> <p>Les COC pouvant influencer sur la composition quantitative et qualitative du lait maternel, ceux-ci sont généralement déconseillés jusqu'à la fin de l'allaitement. L'utilisation de COC peut s'accompagner d'une excrétion de faibles quantités de ces contraceptifs et/ou de leurs métabolites dans le lait, pouvant avoir un effet chez l'enfant.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>En ce qui concerne les effets indésirables graves chez les utilisatrices de COC voir rubrique 4.4.</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p><u>Description de certains effets indésirables particuliers</u></p> <p>Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC; ceci est abordé plus en détails en rubrique 4.4.</p>

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation d'OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé.
 Les fréquences sont définies de la façon suivante :
 Très fréquents ($\geq 1/10$)
 Fréquents ($\geq 1/100 - < 1/10$)
 Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)
 Rares ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)
 Très rares ($< 1/10\ 000$),
 Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
 Les effets indésirables les plus fréquents ($> 10\%$) associés à l'utilisation d'OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé sont les céphalées (incluant les migraines), les spotting et les métrorragies. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de COC contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation d'OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé.
 Les fréquences sont définies de la façon suivante :
 Très fréquents ($\geq 1/10$)
 Fréquents ($\geq 1/100 - < 1/10$)
 Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)
 Rares ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)
 Très rares ($< 1/10\ 000$),
 Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
 Les effets indésirables les plus fréquents ($> 10\%$) associés à l'utilisation d'OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé sont les céphalées (incluant les migraines), les spotting et les métrorragies. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de COC contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel :

Systèmes	Fréquence des réactions indésirables				
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Vaginite, incluant une candidose vaginale				
Affections du système immunitaire			Réactions allergiques	Urticaire, angio-œdème, Réactions anaphylactiques	Aggravation d'un lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique
Troubles du métabolisme et de		Modification de l'appétit (augment	Intolérance au glucose		

Systèmes	Fréquence des réactions indésirables				
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Vaginite, incluant une candidose vaginale				
Affections du système immunitaire			Réactions allergiques	Urticaire, angio-œdème, Réactions anaphylactiques	Aggravation d'un lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique
Troubles du métabolisme et de		Modification de l'appétit (augment	Intolérance au glucose		

la nutrition		ation ou diminution)				la nutrition		ation ou diminution)			
Affections psychiatriques	Modification de l'humeur, incluant la dépression, modifications de la libido					Affections psychiatriques	Modification de l'humeur, incluant la dépression, modifications de la libido				
Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissement				Exacerbation d'une chorée de Sydenham	Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissement				Exacerbation d'une chorée de Sydenham
Affections oculaires			Intolérance aux lentilles de contact		Inflammation du nerf optique (peut conduire à une perte partielle ou complète de vision)	Affections oculaires			Intolérance aux lentilles de contact		Inflammation du nerf optique (peut conduire à une perte partielle ou complète de vision)
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, douleur abdominale	Crampes abdominales, flatulence			Colite ischémique, exacerbation de maladie intestinales inflammatoires	Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, douleur abdominale	Crampes abdominales, flatulence			Colite ischémique, exacerbation de maladie intestinales inflammatoires

					es chroniques (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique)						es chroniques (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique)
Affections hépatobiliaires			Ictère cholestatique		Pancréatite avec hypertriglycéridémie grave simultanée, maladie de la vésicule biliaire (la prise de contraceptif oral combiné peut provoquer l'apparition d'une affection biliaire ou aggraver une maladie biliaire existante)	Affections hépatobiliaires			Ictère cholestatique		Pancréatite avec hypertriglycéridémie grave simultanée, maladie de la vésicule biliaire (la prise de contraceptif oral combiné peut provoquer l'apparition d'une affection biliaire ou aggraver une maladie biliaire existante)
Affections de la peau et du tissu	Acné	Exanthème, chloasma hirsutisme	Erythème noueux,	érythème multiforme		Affections de la peau et du tissu	Acné	Exanthème, chloasma hirsutisme	Erythème noueux,	érythème multiforme	

sous-cutané		, alopecie					sous-cutané		, alopecie				
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur mammaire, tension mammaire, hypertrophie mammaire, sécrétion des glandes mammaires, dysménorrhée, modification du flux menstruel, modifications au niveau du col de l'utérus et des sécrétions cervicales, aménorrhée						Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur mammaire, tension mammaire, hypertrophie mammaire, sécrétion des glandes mammaires, dysménorrhée, modification du flux menstruel, modifications au niveau du col de l'utérus et des sécrétions cervicales, aménorrhée					
Troubles généraux	Rétention					Aggravation de	Troubles généraux	Rétention					Aggravation de

et anomalies au site d'administration	hydrique				varicosités, syndrome hémolytique et urémique Otosclérose, aggravation d'une porphyrie	et anomalies au site d'administration	hydrique				varicosités, syndrome hémolytique et urémique Otosclérose, aggravation d'une porphyrie
Investigations	Modification du poids (augmentation ou diminution)	Hypertension artérielle, modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie				Investigations	Modification du poids (augmentation ou diminution)	Hypertension artérielle, modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Carcinome hépatocellulaire, tumeur bénigne du foie (par exemple hyperplasie		Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Carcinome hépatocellulaire, tumeur bénigne du foie (par exemple hyperplasie	

	<p>bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - site internet : www.ansm.sante.fr</p>
<p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE LABORATOIRE CODEPHARMA 80—82, Rue Gallieni 92100 Boulogne-Billancourt</p>	<p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE LABORATOIRES MAJORELLE 12 RUE DE BERRI 75008 PARIS</p>