ANSM - Mis à jour le : 07/11/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ethinylestradiol..... 20 microgrammes
Lévonorgestrel..... 100 microgrammes

Pour un comprimé pelliculé blanc

Excipients : chaque comprimé blanc contient également 36,56 mg de lactose monohydraté et chaque comprimé rouge contient 74,71 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rond, convexe, blanc à blanc cassé.

Comprimé pelliculé rond, convexe, rouge brun.

4. DONNEES CLINIQUES

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).

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie d’administration : voie orale

Comment prendre OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé

Les comprimés doivent être pris dans l’ordre indiqué sur la plaquette, tous les jours à peu près à la même heure, si besoin avec un peu d’eau. Prendre un comprimé par jour pendant 28 jours consécutifs (1 comprimé blanc les 21 premiers jours puis un comprimé rouge les 7 jours suivants). Il est indispensable d’avoir pris tous les comprimés blancs avant de commencer les comprimés rouges. Une hémorragie de privation (règles) survient généralement pendant la prise des comprimés rouges et ne sera peut-être pas terminée avant de commencer la plaquette

suivante.

Comment commencer la prise d'OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé

Pas de prise antérieure d'un contraceptif hormonal (au cours du dernier mois).

Le premier comprimé doit être pris le 1er jour du cycle normal de la femme (c'est-à-dire le premier jour des règles).

Relais d'un autre contraceptif hormonal estroprogestatif (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou dispositif transdermique (patch)

La femme doit commencer à prendre OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du COC précédent ou au plus tard le jour suivant la période habituelle sans comprimé ou le jour suivant le dernier comprimé de placebo du COC précédent.

Dans le cas de l'anneau vaginal ou du dispositif transdermique, la femme doit commencer OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé le jour de retrait et au plus tard le jour de l'application du nouveau dispositif ou du nouvel anneau.

Relais d'une contraception progestative seule (pilule microdosée, forme injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif

Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé devra être débuté le lendemain de l'arrêt.

Le relais d'un implant ou d'un SIU contenant un progestatif se fait le jour du retrait, ou le jour prévu pour la nouvelle injection s'il s'agit du relais d'un contraceptif injectable. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception non hormonale pendant les 7 premiers jours de traitement.

Après une interruption de grossesse du premier trimestre

La femme peut commencer à prendre les comprimés d'OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé immédiatement. Dans ce cas, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires.

Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre

Les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est commencée plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement : voir rubrique 4.6

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés

L'oubli de comprimés rouges de la plaquette correspond à l'oubli de comprimés placebos et n'a donc pas de réelle importance. Cependant les comprimés oubliés doivent être jetés pour éviter toute prolongation non-intentionnelle de la période sous placebo.

Les conseils suivants s'appliquent uniquement en cas d'oubli de comprimés actifs (comprimés blancs).

Si la femme prend un comprimé blanc avec un retard de **moins de 12 heures**, l'efficacité contraceptive n'est pas réduite. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle y pense et les comprimés restants seront pris comme d'habitude.

Si elle prend un comprimé blanc avec un retard de **plus de 12 heures**, l'efficacité contraceptive ne peut plus être complètement garantie. En effet, la prise ininterrompue de comprimés blancs pendant 7 jours est requise pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique en cas d'oubli d'un comprimé blanc.

Semaine 1

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Elle devra aussi utiliser simultanément une contraception mécanique complémentaire (exemple, un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début du début de la prise des comprimés placebos (rouges).

Semaine 2

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois si plusieurs comprimés sont oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.

Semaine 3

Le risque d'efficacité réduite est maximal compte tenu de la proximité des 7 jours de prise des comprimés placebos (rouges). Toutefois, il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié. Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une autre méthode de contraception pendant les 7 jours suivants.

1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle jusqu'à avoir terminé les comprimés blancs de la plaquette. Les sept comprimés rouges (placebos) ne doivent pas être pris. La plaquette suivante doit être commencée immédiatement après avoir pris le dernier comprimé blanc. L'apparition d'une hémorragie de privation avant la fin des comprimés blancs de la deuxième plaquette est peu probable mais des spottings (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies sont possibles les jours de prise des comprimés.
2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés blancs de la plaquette courante. Dans ce cas, elle devra prendre les comprimés rouges pendant 7 jours maximum, incluant le nombre de jours où elle a oublié de prendre les comprimés blancs, et elle commencera ensuite la plaquette suivante.

Chez la femme ayant oublié de prendre un (des) comprimé(s), l'absence d'hémorragie de privation durant la prise des comprimés placebos (rouges) devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

Précautions en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.

- Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise d'un comprimé blanc, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.

- Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir rubrique 4.2. « Conduire à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés »).

Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) à partir d'une autre plaquette.

4.3. Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) 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 CHC, l'utilisation du CHC doit cesser immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
    - 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) :
    - 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 :
  - 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 d'OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé.
- OPTILOVA est contre-indiqué lors d'une utilisation concomitante avec des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et , le dasabuvir, ou médicament contenant glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par 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 d'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

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

Facteurs de risque de TEV

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

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

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du dispositif transdermique/de la pilule/de l'anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre 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.

Facteur de risque	Commentaire
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Âge	En particulier au-delà de 35 ans

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

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », voir rubrique 4.6).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

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

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

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

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

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

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

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l’occlusion se produit dans l’œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d’une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

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

Facteurs de risque de TEA

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d’accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). 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/m2)	L’élévation de l’IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d’autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l’utilisation de CHC.
Migraine	L’accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l’utilisation d’un CHC (qui peut être le prodrome d’un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d’arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA

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

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

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

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

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

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

Tumeurs

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les CHC pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de CHC 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 CHC.

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 CHC 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 CHC, 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 CHC.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous CHC, 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 CHC plus fortement dosés (50 µg éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les CHC 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 CHC .

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous CHC mais elle était rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate du CHC 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 CHC doit faire interrompre celui-ci.

Le CHC 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 CHC, bien que la responsabilité des CHC 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.

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'un angio-oedème héréditaire ou acquis. La survenue d'anomalie hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récidive 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 CHC.

Les CHC 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 CHC 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 CHC.

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

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

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

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

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.

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

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

Diminution de l'efficacité

L'efficacité des COC peut 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 (« spottings » 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. Les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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.

+ Ombitasvir + Paritaprevir

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).

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 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.

+ 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.

+ Ulipristal

Risque d'antagonisme des effets du progestatif.

Utiliser une méthode contraceptive additionnelle de type mécanique pendant quelques jours après l'arrêt de l'ulipristal.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Aprépitant

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.

+ Boceprevir

En dehors de l'association éthinylestradiol (0,035 mg)/ noréthistérone (1 mg), risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation de 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 efficacité contraceptive. De plus, augmentation des concentrations du progestatif.

Utiliser un estroprogestatif contraceptif avec au moins 30 µg d'éthinylestradiol.

+ Griséofulvine

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

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

+ 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.

+ Rufinamide

Diminution modérée des concentrations d'éthinylestradiol. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

+ Telaprevir

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.

Associations à prendre en compte

+ Etoricoxib

Augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'étoricoxib.

Interaction pharmacodynamique

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

Ainsi, les utilisatrices d'OPTILOVA doivent passer à une méthode de contraception alternative (par exemple, une contraception à base de progestatifs seuls ou des méthodes non-hormonales), avant de commencer un traitement avec ces médicaments. OPTILOVA peut être réutilisé 2 semaines après la fin du traitement par ces médicaments.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse pendant la prise d'OPTILOVA 20 microgrammes/100 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 d'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.

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).

Allaitement

Les COC pouvant influer 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.

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

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

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'OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé.

Les fréquences sont définies de la façon suivante :

- Très fréquents (? 1/10)
- Fréquents (? 1/100 - 1/10)
- Peu fréquents (? 1/1 000 - 1/100)
- Rares (? 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 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**
Infections et infestations	Vaginite, incluant une candidose vaginale			
Affections du système immunitaire			Réactions allergiques	Urticaire, angio-œdème, Réactions anaphylactiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)	Intolérance au glucose	

Systèmes	Fréquence des réactions indésirables			
	Fréquent	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**
Affections psychiatriques	Modification de l’humeur, incluant la dépression, modifications de la libido			
Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissement			
Affections oculaires			Intolérance aux lentilles de contact	
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, douleur abdominale	Crampes abdominales, flatulence		
Affections hépatobiliaires			Ictère cholestatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Exanthème, chloasma hirsutisme, alopécie	Erythème noueux	érythème multiforme

Systèmes	Fréquence des réactions indésirables			
	Fréquent	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**
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 anomalies au site d'administration	Rétention hydrique			
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 nodulaire focale, adénome hépatique)

Systèmes	Fréquence des réactions indésirables			
	Fréquent	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**
Affections vasculaires			Thrombo-embolie veineuse, thrombo-embolie artérielle	

Les effets indésirables graves suivants qui ont été rapportés chez des femmes utilisant des COC sont commentés à la rubrique 4.4 :

- accidents thromboemboliques veineux,
- accidents thromboemboliques artériels,
- hypertension,
- tumeurs hépatiques,
- apparition ou aggravation d'affections dont l'association avec les COC
- n'est pas certaine : maladie de Crohn, colite hémorragique, épilepsie, migraine, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpes gravidique, chorée de Sydenham, syndrome urémique hémolytique, ictère cholestatique.
- chloasma
- perturbations chroniques ou aigües de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique.

La fréquence du diagnostic du cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de COC. Comme le cancer du sein est rare chez la femme de moins de 40 ans cette augmentation est faible par rapport au risque global de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation de COC reste inconnue. Pour plus d'information se reporter aux rubriques 4.3 et 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé. L'expérience générale acquise avec les COC montre que les symptômes susceptibles d'apparaître dans un tel cas sont les suivants : nausées, vomissements et chez les jeunes filles, petits saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et œstrogènes en associations fixes, code ATC : G03AA07.

OPTILOVA 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé, est un contraceptif oral combiné et contient de l'éthinylestradiol (EE) et du lévonorgestrel.

Des essais cliniques ont été réalisés chez un total de 2 498 femmes âgées de 18 à 40 ans. L'indice de Pearl calculé sur la base de ces essais était d'environ 0,69 (intervalle de confiance à 95 % : 0,30 – 1,36) sur un total de 15 026 cycles.

Ethinylestradiol

L'éthinylestradiol est un œstrogène synthétique oral. Comme l'œstradiol naturel, l'éthinylestradiol a une action proliférative sur les tissus épithéliaux des organes génitaux féminins. Il stimule la production de glaire cervicale et réduit sa viscosité. L'éthinylestradiol renforce la croissance des canaux galactophores et inhibe la lactation. Il stimule la rétention extracellulaire de liquides. L'éthinylestradiol interfère également sur les paramètres du métabolisme glucidique et lipidique, l'hémostase, le système rénine-angiotensine-aldostérone et les protéines plasmatiques de transport.

Lévonorgestrel

Le lévonorgestrel a un effet progestatif sur la transformation sécrétrice de l'endomètre. Le lévonorgestrel inhibe en outre la sécrétion de gonadotropines par l'antéhypohyse.

Le lévonorgestrel a également des propriétés anti-œstrogéniques et un effet faiblement androgénique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

LEVONORGESTREL

Absorption

Après l'administration orale, le lévonorgestrel est rapidement et complètement absorbé. Les concentrations sériques maximum de lévonorgestrel sont de 4 à 6 ng/ml et sont atteintes au bout d'environ 2 heures. La biodisponibilité est proche de 90 %.

Distribution

Dans le sérum, le lévonorgestrel se lie à l'albumine et à la protéine SHBG (protéine porteuse des hormones stéroïdes sexuelles). Seul 1,1 % de la substance active est sous forme libre, environ 65 % est lié spécifiquement à la SHBG et environ 35 % non spécifiquement à l'albumine. L'augmentation du taux de protéine SHBG induite par l'éthinylestradiol influence la distribution relative du lévonorgestrel en différentes fractions protéiques. Cette augmentation du taux de la

protéine porteuse conduit à une augmentation de la fraction liée à la SHBG et une diminution de la fraction liée à l'albumine. Le volume de distribution apparent du lévonorgestrel après l'administration d'une dose unique est de 129 l.

Métabolisme

Le lévonorgestrel est métabolisé essentiellement par réduction du groupe ?4-3-oxo et hydroxylation en positions 2?, 1? et 16?, puis par conjugaison. La plupart des métabolites circulant dans le sang sont des sulfates de 3?, 5?-tétrahydro-lévonorgestrel, alors que l'élimination se fait principalement sous forme de glucuroconjugués. Une partie du lévonorgestrel non métabolisé circule également sous forme de 17?-sulfate. Il y a d'importantes variations inter-individuelles dans les valeurs de la clairance métabolique, ce qui pourrait expliquer en partie les différences importantes entre utilisatrices observées dans les concentrations de lévonorgestrel.

Élimination

Les concentrations sériques du lévonorgestrel diminuent en deux phases. La phase terminale se caractérise par une demi-vie d'environ 25 heures. Le lévonorgestrel et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines (40 à 68 %), 16 % à 48 % environ étant éliminés dans les selles.

ETHINYLESTRADIOL

Absorption

Après administration orale, l'éthinylestradiol est rapidement et complètement absorbé. Les taux plasmatiques maximum d'environ 33 pg/ml sont atteints au bout de 1 à 2 heures après l'administration du comprimé. En raison de la conjugaison pré-systémique et de l'effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité absolue de l'éthinylestradiol est d'environ 60 %.

La prise simultanée de nourriture réduit la biodisponibilité de l'éthinylestradiol chez environ 25% des sujets étudiés.

Distribution

Les concentrations sériques de l'éthinylestradiol diminuent en deux phases et la phase terminale est caractérisée par une demi-vie d'environ 24 heures.

L'éthinylestradiol est essentiellement lié à l'albumine (98,5 %) mais de façon non spécifique, et induit une augmentation des concentrations sanguines de SHBG et de la CBG (« corticoid binding globulin »). Le volume de distribution apparent de l'éthinylestradiol est d'environ 5 l/kg.

Métabolisme

L'éthinylestradiol subit une conjugaison pré systémique au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle et du foie. La principale voie de métabolisation de l'éthinylestradiol est l'hydroxylation aromatique, mais une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés sont formés. Ils peuvent être détectés sous forme de métabolites libres et de glucuroconjugués et sulfoconjugués dans le sérum. La clairance métabolique de l'éthinylestradiol est d'environ 5 ml/min/kg.

Élimination

L’éthinylestradiol n’est pas excrété de façon significative sous forme inchangée. Les métabolites sont éliminés dans les urines et la bile (ratio 4:6). La demi-vie d’excrétion des métabolites est d’environ 1 jour.

Etat d’équilibre

L’état d’équilibre est atteint pendant la seconde moitié du cycle de traitement et l’éthinylestradiol s’accumule dans le sérum selon un facteur d’environ 2 à 2,3.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les profils de toxicité de l’éthinylestradiol et du lévonorgestrel sont bien connus. En raison des différences marquées entre l’homme et les espèces animales utilisées, la valeur prédictive des résultats obtenus est limitée.

Chez l’animal de laboratoire, l’éthinylestradiol a montré un effet embryoléthal à des doses relativement faibles, des malformations de l’appareil urogénital et une féminisation des fœtus mâles ont été observées. Le lévonorgestrel s’est révélé embryoléthal au cours des expériences chez l’animal et, à fortes doses, un effet virilisant chez les foetus femelles a été observé. Les études toxicologiques de la reproduction chez le rat, la souris et le lapin n’ont démontré aucun effet tératogène.

Les résultats précliniques d’études conventionnelles de toxicité à dose répétée, de génotoxicité et de carcinogénicité n’ont montré aucun risque particulier de l’éthinylestradiol ou du lévonorgestrel pour l’homme (se référer également pour la sécurité d’emploi aux autres rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimés blancs

Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, gélatine, stéarate de magnésium

Pelliculage : hypromellose , macrogol 4000, dioxyde de titane (E171)

Comprimés rouges

Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, gélatine, stéarate de magnésium

Pelliculage : hypromellose, macrogol 4000, oxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

21 comprimés pelliculés blancs et 7 comprimés pelliculés rouges sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium) avec calendrier.

Boîtes de 1, 3, 6, 13, 100 plaquettes de 28 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LABORATOIRES MAJORELLE

6 RUE DE COPERNIC

75016 PARIS

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

- 221 789-6 ou 34009 221 789 6 7 : 21 comprimés blancs + 7 comprimés rouges sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium) avec calendrier ; boîte de 1 plaquette

- 221 790-4 ou 34009 221 790 4 9 : 21 comprimés blancs + 7 comprimés rouges sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium) avec calendrier ; boîte de 3 plaquettes

- 582 296-5 ou 34009 582 296 5 7 : 21 comprimés blancs + 7 comprimés rouges sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium) avec calendrier ; boîte de 6 plaquettes

- 582 297-1 ou 34009 582 297 1 8 : 21 comprimés blancs + 7 comprimés rouges sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium) avec calendrier ; boîte de 13 plaquettes

- 582 298-8 ou 34009 582 298 8 6 : 21 comprimés blancs + 7 comprimés rouges sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium) avec calendrier ; boîte de 100 plaquettes

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription médicale.