

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
11 octobre 2017

lévonorgestrel, éthinylestradiol**ADEPAL, comprimé enrobé**

B/1 plaquette de 21 comprimés (CIP : 3400931840640)

B/3 plaquettes de 21 comprimés (CIP : 3400931840879)

MINIDRIL, comprimé enrobé

B/1 plaquette de 21 comprimés (CIP : 3400931823902)

B/3 plaquettes de 21 comprimés (CIP : 3400931824091)

TRINORDIOL, comprimé enrobé

B/1 plaquette de 21 comprimés (CIP : 3400932807093)

B/3 plaquettes de 21 comprimés (CIP : 3400932807154)

B/1 plaquette de 21 comprimés (CIP : 3400930081051)

B/3 plaquettes de 21 comprimés (CIP : 3400930081068)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

Code ATC	ADEPAL et TRINORDIOL : G03AB03 (progestatifs et estrogènes pour administration séquentielle) MINIDRIL : G03AA07 (progestatifs et estrogènes en association fixe)
Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication	« Contraception hormonale orale. La décision de prescrire [nom du médicament] 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 [nom du médicament] en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4) »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	ADEPAL et MINIDRIL : 18 novembre 1997 (procédure nationale) TRINORDIOL : 28 mai 1985 (procédure nationale) Rectificatif du 6 mars 2017 afin de mettre à jour l'information relative au risque thromboembolique veineux et artériel
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Conditions actuelles de prise en charge	<input checked="" type="checkbox"/> Sécurité Sociale : taux 65% <input checked="" type="checkbox"/> Collectivités

02 CONTEXTE

Les RCP des contraceptifs estroprogestatifs de 2^{ème} génération (C2G) ADEPAL, MINIDRIL et TRINORDIOL, contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol, ont été modifiés en date du 6 mars 2017, 21 décembre 2016 (TRINORDIOL uniquement), 26 juin 2014, 22 avril 2014 (TRINORDIOL uniquement), 28 janvier 2014 (TRINORDIOL uniquement), 15 janvier 2014 (MINIDRIL et ADEPAL) et 19 novembre 2013 (TRINORDIOL uniquement).

Les modifications portent en particulier sur l'information relative au risque thromboembolique veineux et artériel afin d'avoir une information cohérente avec celle des RCP des contraceptifs estroprogestatifs de 3^{ème} et 4^{ème} générations (C3G/C4G) qui ont été mis à jour en 2014 suite à un arbitrage européen.

03 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les principales modifications apportées aux RCP concernent les rubriques suivantes :

- ▶ 4.1 Indications thérapeutiques : ajout d'une mention sur la prise en compte des facteurs de risque de thromboembolie veineuse : « *La décision de prescrire [nom du médicament] 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 [nom du médicament] en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4) ».*
- ▶ 4.3 Contre-indications : modifications des contre-indications relatives au risque thromboembolique veineux et artériel, en ligne avec le RCP des contraceptifs estroprogestatifs de 3^{ème} et 4^{ème} générations.
- ▶ 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : modifications des informations relatives au risque thromboembolique veineux et artériel. Il est à noter que l'estimation du risque de base d'événement thromboembolique veineux (TEV) chez les femmes n'utilisant pas de contraceptif estroprogestatif a été revue à la hausse au cours de l'arbitrage européen (2 cas de TEV pour 10 000 femmes par an par rapport à 0,5 à 1 cas de TEV pour 10 000 femmes par an auparavant dans l'AMM). L'estimation du risque de TEV chez les femmes utilisant un C2G a été également revue à la hausse au cours de l'arbitrage (6 cas de TEV pour 10 000 femmes par an par rapport à 2 cas pour 10 000 femmes par an auparavant dans l'AMM). Le risque relatif de TEV entre les femmes utilisant un C2G et celles n'utilisant pas de contraceptif estroprogestatif reste similaire entre l'ancien et le nouveau libellé.
- ▶ 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : mise à jour selon le Thésaurus des interactions médicamenteuses.

- ▶ 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement : ajout d'une mention sur le risque thromboembolique veineux en post-partum.
- ▶ 4.8 Effets indésirables : modifications des informations relatives au risque thromboembolique veineux et artériel.

L'ensemble des modifications des RCP sont reprises dans le tableau comparatif présenté en Annexe.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

05 ANNEXE I : TABLEAU FACE-FACE DU RCP

MODIFICATIONS DU RCP D'ADEPAL

RCP du 29 mars 2013	RCP du 6 mars 2017
<p>4.1. Indications thérapeutiques Contraception hormonale orale.</p>	<p>4.1. Indications thérapeutiques Contraception hormonale orale. La décision de prescrire ADEPAL 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 ADEPAL en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4)</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette. Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante. L'ordre de prise des comprimés est le suivant : 7 comprimés blancs et 14 comprimés rose-orangé.</p> <p>Début de traitement par ADEPAL, comprimé enrobé : Absence de contraception hormonale le mois précédent : Prendre le 1^{er} comprimé le 1^{er} jour des règles.</p> <p>Relais d'un autre contraceptif hormonal estroprogestatif (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou dispositif transdermique (patch)) : Prendre le 1^{er} comprimé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés.</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration Posologie Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette. Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante. L'ordre de prise des comprimés est le suivant : 7 comprimés blancs et 14 comprimés rose-orangé.</p> <p><i>Population pédiatrique</i> Sans objet.</p> <p>Mode d'administration Début de traitement par ADEPAL, comprimé enrobé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absence de contraception hormonale le mois précédent : Prendre le 1^{er} comprimé le 1^{er} jour des règles. • Relais d'un autre contraceptif hormonal estroprogestatif (contraceptif hormonal combiné (CHC), anneau vaginal ou dispositif transdermique (patch)) : Prendre le 1^{er} comprimé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés.

Dans le cas	Dans le cas
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>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 antécédent 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 antécédent 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 anticardioline, anticoagulant lupique); • présence d'un facteur de risque sévère ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose artérielle (voir aussi rubrique 4.4) : <ul style="list-style-type: none"> o valvulopathie, troubles du rythme thrombogènes, o diabète compliqué par une micro ou macro-angiopathie, o hypertension artérielle sévère, o dyslipoprotéinémie sévère ; <ul style="list-style-type: none"> • pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycémie sévère; • affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques; 	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) 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"> • Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) : <ul style="list-style-type: none"> o 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]) ; o 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 ; o Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4) ; o 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"> o Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine) ; o Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]) ; o Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique) ; o Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux ; o 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 hypertriglycémie sévère; • Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques;

<ul style="list-style-type: none"> 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 d'ADEPAL, comprimé enrobé. ADEPAL, comprimé enrobé est contre-indiqué en association avec le millepertuis (voir rubrique 4.5). 	<ul style="list-style-type: none"> 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 mentionnés à la rubrique 6.1 ; ADEPAL est contre-indiqué en association avec le millepertuis, le dasabuvir ou l'ombitasvir/paritaprévir (voir rubrique 4.5).
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>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.</p> <p>ADEPAL, comprimé enrobé et Thrombose L'utilisation de tout contraceptif estroprogestatif oral augmente le risque d'accident thrombo-embolique veineux (tels que les thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire) par rapport à une non-utilisation. Ce risque thrombo-embolique veineux est plus élevé pendant la première année d'utilisation de contraceptif estroprogestatif oral. Chez les utilisatrices de contraceptifs oraux faiblement dosés en estrogène (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.</p> <p>Certaines études épidémiologiques ont également associé l'utilisation de COC à une augmentation du risque thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>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 ADEPAL 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'ADEPAL doit être discutée entre le médecin et la patiente.</p> <p>ADEPAL et Thrombose 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 ADEPAL doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à ADEPAL, 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, 61 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</p>

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 thromboemboliques veineux ou artériels ou d'accident vasculaire cérébral peuvent être les suivants :

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

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

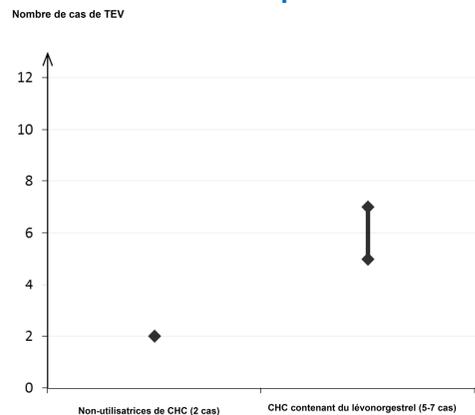
- o avec l'âge,
- o en cas d'antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques veineux (chez un frère, une sœur ou chez un parent relativement jeune). En cas de suspicion de prédisposition héréditaire, il convient de demander l'avis d'un spécialiste avant de prescrire une contraception orale ;
- o 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,
- o avec l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2);
- o la responsabilité des varices et des thrombophlébites superficielles dans la survenue ou l'aggravation d'une thrombose veineuse n'est pas établie.

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 postpartum.

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).

ADEPAL 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).

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

- o avec l'âge,
- o 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),
- o avec les dyslipoprotéïnémies,
- o avec l'hypertension artérielle,
- o en cas de migraine,
- o en cas d'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²),
- o 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,
- o en présence de valvulopathies cardiaques,
- o 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.

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 de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après 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 ADEPAL 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 (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 hémolytico-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

	<p>de la jambe ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ; <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée. <p>Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ; <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ; <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> douleur thoracique aiguë ; <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ; <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> battements cardiaques rapides ou irréguliers. <p>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.).</p> <p>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'oeil, 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.</p> <p>Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)</p> <p>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.</p> <p>Facteurs de risque de TEA</p> <p>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). ADEPAL 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).</p> <p>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).</p>
--	---

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 (thromboembolie 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 oeil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

ADEPAL, comprimé enrobé et 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** au long cours (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le *papillomavirus* virus 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 ans 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 tendance 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 (par exemple : adénome hépatique, hyperplasie nodulaire focale)**, et dans de plus rares cas encore, des **tumeurs malignes du foie** ont été rapportées chez des utilisatrices de **COC**.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-

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.

ADEPAL et 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** au long cours (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le *papillomavirus* virus 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 ans 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 tendance 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 (par exemple : adénome hépatique, hyperplasie nodulaire focale)**, et dans de plus rares cas encore, des **tumeurs malignes du foie** ont été rapportées chez des 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 **COE**, 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 **COE** 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 **COE** plus faiblement dosés.

Autres pathologies

Hypertriglycéridémie

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 **COE**.

Hypertension artérielle

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

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

Affections hépatiques

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du **COE** jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

Angioedème

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

Intolérance au glucose/Diabète

Les **COE** 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 **COE** faiblement dosé (contenant

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 éthynylestradiol) 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

Hypertriglycéridémie

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**.

Hypertension artérielle

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 celle-ci.

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

Affections hépatiques

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du **CHC** jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

Angioedème

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

Intolérance au glucose/Diabète

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 **COG**.

Autres

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 **COG**.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des **COG**, bien que la responsabilité des **COG** 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.

Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous **COG**.

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

Une attention particulière devra être portée aux patientes ayant une hyperprolactinémie.

Excipients à effet notoire

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

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

Examen médical/consultation médicale

moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un **CHC**.

Autres

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 **CHC**.

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.

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

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.

Une attention particulière devra être portée aux patientes ayant une hyperprolactinémie.

Excipients à effet notoire

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

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'ADEPAL, comprimé enrobé, 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).~~

Examens biologiques :

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticosteroid-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.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité d'une COC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés actifs (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 contraceptifs oraux, 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

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par ADEPAL, 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 ADEPAL 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.

Examens biologiques :

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticosteroid-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.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité d'une CHC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés actifs (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 contraceptifs oraux, 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

<p>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 l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie 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 cette contraception.</p>	<p>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 l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie 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 cette contraception.</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Les interactions entre les estro-progestatifs et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'estro-progestatifs.</p> <p>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 oral.</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ Millepertuis</p> <p>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).</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>+ Inducteurs enzymatiques</p> <p>Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine, fosphénytoïne); rifabutine; rifampicine; éfavirenz, névirapine.</p> <p>Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur.</p> <p>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</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Les interactions entre les contraceptifs estro-progestatifs et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'estro-progestatifs.</p> <p>La diminution des concentrations plasmatiques d'estro-progestatifs peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif estro-progestatif.</p> <p>Associations contre-indiquées</p> <p>+ Millepertuis</p> <p>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).</p> <p>+ Dasabuvir Augmentation de l'hépatotoxicité.</p> <p>+ Ombitasvir/Paritaprévir Augmentation de l'hépatotoxicité.</p> <p>Associations déconseillées</p> <p>+ Inducteurs enzymatiques</p> <p>Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine), rifabutine, rifampicine, éfavirenz, névirapine, dabrafénib, enzalutamide, eslicarbazépine.</p> <p>Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur.</p> <p>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 (voir aussi ci-dessous Associations nécessitant des</p>

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

Éviter 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.

+ Nelfinavir

~~Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal.~~

~~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.~~

+ Oxcarbazépine

~~Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation de son métabolisme hépatique par l'oxcarbazépine.~~

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

+ Ritonavir

~~Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal.~~

~~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 estrogène.

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

précautions d'emploi)

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

Éviter 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

Aprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir et tipranavir.

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 estrogène.

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

+ Vémurafénib

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

+ Pérampanel

Pour des doses de pérampanel ≥ 12 mg/j : risque de diminution de l'efficacité contraceptive.

<p><u>Associations nécessitant des précautions d'emploi</u></p> <p>+ 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.</p> <p>+ Griséofulvine Risque de diminution de l'efficacité du contraceptif hormonal par augmentation de son métabolisme hépatique. 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>Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.</p> <p>+ Ulipristal Risque d'antagonisme des effets du progestatif. Ne pas reprendre un traitement estroprogestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.</p> <p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</p> <p>+ 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.</p> <p>+ Griséofulvine Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation de son métabolisme hépatique. 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>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ Bocéprévir Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le bocéprévir.</p>
--	---

	<p>Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association.</p> <p>+ Télaprévir Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le télaprévir.</p> <p>Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et deux cycles suivants.</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p>+ Etoricoxib Augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'étoricoxib.</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse ADEPAL, comprimé enrobé n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse sous ce médicament, son utilisation doit immédiatement être interrompue.</p> <p>De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse.</p> <p>Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse.</p> <p>Allaitement En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.</p> <p>Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.</p>	<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse ADEPAL n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse sous ce médicament, son utilisation doit immédiatement être interrompue.</p> <p>De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse.</p> <p>Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse.</p> <p>L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de ADEPAL (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p> <p>Allaitement En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.</p> <p>Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par contraceptifs estroprogestatifs oraux :</p> <p>Pour les effets indésirables graves, tels que les accidents thromboemboliques veineux et artériels, les cancers du col de l'utérus, les cancers du sein et les tumeurs hépatiques malignes, voir rubrique 4.4.</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par contraceptifs estroprogestatifs oraux :</p> <p>Pour les effets indésirables graves, tels que les accidents thromboemboliques veineux et artériels, les cancers du col de l'utérus, les cancers du sein et les tumeurs hépatiques malignes, voir rubrique 4.4.</p> <p>Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique 4.4.</p>

	Fréquent (≥1/100 et <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 et <1/100)	Rare (≥1/10000 et <1/1000)	Très rare (<1/10000)	Fréquence intéterminée		Fréquent (≥1/100 et <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 et <1/100)	Rare (≥1/10000 et <1/1000)	Très rare (<1/10000)	Fréquence intéterminée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique).		Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique).	
Infections et infestations	Vaginite incluant candidose vaginale					Infections et infestations	Vaginite incluant candidose vaginale				
Affections du système immunitaire			Réactions anaphylactiques avec de très rares cas d'urticaire, angio-œdème, troubles circulatoire et respiratoire sévères.	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé.		Affections du système immunitaire			Réactions anaphylactiques avec de très rares cas d'urticaire, angio-œdème, troubles circulatoire et respiratoire sévères.	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé.	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)	Intolérance au glucose.	Exacerbation d'une porphyrie.		Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)	Intolérance au glucose.	Exacerbation d'une porphyrie.	

Affections psychiatriques	Modification de l'humeur incluant la dépression modification de la libido.					Affections psychiatriques	Modification de l'humeur incluant la dépression modification de la libido.				
Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissement			Exacerbation d'une chorée		Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissement			Exacerbation d'une chorée	
Affections oculaires			Irritation par les lentilles de contact	Névrite optique, thrombose vasculaire rétinienne		Affections oculaires			Irritation par les lentilles de contact	Névrite optique	
Affections vasculaires		Hypertension artérielle		Aggravation des varices		Affections vasculaires		Hypertension artérielle	Thromboembolie veineuse et thromboembolie artérielle	Aggravation des varices	
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement, douleur abdominale	Crampes abdominales, ballonnement		Colite ischémique	Maladie inflammatoire du colon (maladie de Crohn, Colite* ulcéreuse)	Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement, douleur abdominale	Crampes abdominales, ballonnement		Colite ischémique	Maladie inflammatoire du colon (maladie de Crohn, Colite ulcéreuse)
Troubles hépatobiliaires			Ictère cholestatique	Pancréatite, lithiase biliaire, cholestase	Atteinte hépatocellulaire (par exemple : hépatite, fonction hépatique anormale)	Troubles hépatobiliaires			Ictère cholestatique	Pancréatite, lithiase biliaire, cholestase	Atteinte hépatocellulaire (par exemple : hépatite, fonction hépatique anormale)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Acné	Rashes, chloasma (melasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopecie	Erythème noueux	Erythème polymorphe		Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Acné	Rashes, chloasma (melasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopecie	Erythème noueux	Erythème polymorphe	

Affections du rein et des voies urinaires				Syndrome hémolytique urémique		Affections du rein et des voies urinaires				Syndrome hémolytique urémique	
Affections des organes de reproduction et sein	Douleur, tension, gonflement et sécrétions mammaires, dysménorrhée, modification des règles, modification d'un ectropion et des sécrétions vaginales, aménorrhée.					Affections des organes de reproduction et sein	Douleur, tension, gonflement et sécrétions mammaires, dysménorrhée, modification des règles, modification d'un ectropion et des sécrétions vaginales, aménorrhée.				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique/ œdème Modification du poids (augmentation ou diminution)					Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique/ œdème Modification du poids (augmentation ou diminution)				
Investigations		Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie, augmentation de la pression artérielle.		Diminution du taux de folates sériques.		Investigations		Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie, augmentation de la pression artérielle.		Diminution du taux de folates sériques.	
						<p>Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du</p>					

	<p>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.</p>
<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : PROGESTATIFS ET ESTROGENES POUR ADMINISTRATION SEQUENTIELLE, Code ATC: G03AB03. (Système génito-urinaire et hormones sexuelles). Estroprogestatif combiné minidosé, biphasique. Indice de Pearl : 0 pour cent années femmes (8150 cycles). L'efficacité contraceptive d'ADEPAL résulte de trois actions complémentaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire par inhibition de l'ovulation, • au niveau de la glaire cervicale qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes, • au niveau de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation. 	<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et œstrogènes pour administration séquentielle, code ATC : G03AB03 (Système génito-urinaire et hormones sexuelles). Estroprogestatif combiné minidosé, biphasique. Indice de Pearl : 0 pour cent années femmes (8150 cycles). L'efficacité contraceptive d'ADEPAL résulte de trois actions complémentaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire par inhibition de l'ovulation, • au niveau de la glaire cervicale qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes, • au niveau de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation.
<p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) de 21 comprimés.</p>	<p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) de 21 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>
<p>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières.</p>	<p>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.</p>

MODIFICATION DU RCP DE MINIDRIL

RCP du 29 mars 2013	RCP du 6 mars 2017
<p>4.1. Indications thérapeutiques Contraception hormonale orale.</p>	<p>4.1. Indications thérapeutiques Contraception hormonale orale. La décision de prescrire MINIDRIL 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 MINIDRIL en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette. Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.</p> <p>Début de traitement par MINIDRIL, comprimé enrobé : Absence de contraception hormonale le mois précédent : Prendre le 1^{er} comprimé le 1^{er} jour des règles. Relais d'un autre contraceptif hormonal estroprogestatif (contraceptif oral combiné (COG),</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette. Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.</p> <p><i>Population pédiatrique</i> Sans objet.</p> <p>Mode d'administration</p> <p>Début de traitement par MINIDRIL, comprimé enrobé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absence de contraception hormonale le mois précédent : Prendre le 1er comprimé le 1er jour des règles. • Relais d'un autre contraceptif hormonal estroprogestatif (contraceptif hormonal combiné (CHC),.....
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Les contraceptifs oraux de type combiné (COG) 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 antécédent 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 antécédent 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 	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) 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"> • 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) ;

<p>hyperhomocystéinémie et des anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique);</p> <ul style="list-style-type: none"> ● présence d'un facteur de risque sévère ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose artérielle (voir aussi rubrique 4.4): <ul style="list-style-type: none"> ○ valvulopathie, troubles du rythme thrombogènes, ○ diabète compliqué par une micro-ou macro-angiopathie, ○ hypertension artérielle sévère, ○ dyslipoprotéinémie sévère; • pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycémie 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 MINIDRIL, comprimé enrobé. • MINIDRIL, comprimé enrobé est contre-indiqué en association avec le millepertuis (voir rubrique 4.5). 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 anticardiolipine, 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 hypertriglycémie 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; <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ; • MINIDRIL est contre-indiqué en association avec le millepertuis, le dasabuvir ou l'ombitasvir/paritaprévir (voir rubrique 4.5).
<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. 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</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 MINIDRIL doit être discutée avec elle.</p> <p>En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de MINIDRIL doit être discutée entre le médecin et la patiente.</p>

interrompue.

MINIDRIL, comprimé enrobé et Thrombose

L'utilisation de tout contraceptif estroprogestatif oral augmente le risque d'accident thrombo-embolique veineux (tels que les thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire) par rapport à une non utilisation. Ce risque thrombo-embolique veineux est plus élevé pendant la première année d'utilisation de contraceptif estroprogestatif oral. Chez les utilisatrices de contraceptifs oraux faiblement dosés en œstrogène (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 rétinienne. 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 thromboemboliques veineux ou artériels ou d'accident vasculaire cérébral peuvent être les suivants :

- o douleur et/ou œdème inhabituel d'une jambe ;
- o douleur thoracique sévère d'apparition brutale, avec ou sans irradiation dans le bras gauche ;
- o dyspnée soudaine ;
- o toux d'apparition brutale ;
- o céphalée inhabituelle, sévère et prolongée ;
- o cécité brutale, partielle ou totale ;
- o diplopie ;
- o troubles de l'élocution ou aphasie ;
- o vertiges ;
- o perte de connaissance avec ou sans crise épileptique focale ;

MINIDRIL et Thrombose

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 MINIDRIL doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à MINIDRIL, 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).

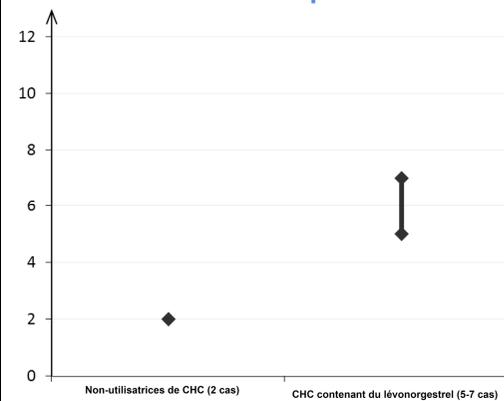
On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, 61 développeront une TEV sur une période d'un an.

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 postpartum.

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



- o faiblesse ou engourdissement très marqué, affectant brutalement un côté ou l'autre du corps;
- o troubles moteurs;
- o douleur abdominale aiguë.

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

- o avec l'âge,
- o en cas d'antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques 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 ;
- o 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,
- o avec l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²);
- o 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 :

- o avec l'âge,
- o 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),
- o avec les dyslipoprotéinémies,
- o avec l'hypertension artérielle,
- o en cas de migraine,
- o en cas d'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²),
- o 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,
- o en présence de valvulopathies cardiaques,
- o en cas de fibrillation auriculaire.

La présence d'un facteur de risque grave ou de plusieurs facteurs de risque de

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). MINIDRIL 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/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 de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après 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 MINIDRIL 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 (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

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.

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 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'oeil, 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). MINIDRIL 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 (thromboembolie 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, 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

MINIDRIL, comprimé enrobé et Tumeurs

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

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 **COG** 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 **COG**, 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 tendance 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 (par exemple : adénome**

comprendre;

- apparition soudaine de difficultés à voir d'un oeil 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.

MINIDRIL et 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** au long cours (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le *papillomavirus* virus 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 ans 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 tendance 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 (par exemple : adénome**

hépatique, hyperplasie nodulaire focale), et dans de plus rares cas encore, des **tumeurs malignes du foie** ont été rapportées chez des utilisatrices de **COE**.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous **COE**, 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 **COE** 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 **COE** plus faiblement dosés.

Autres pathologies

Hypertriglycéridémie

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 **COE**.

Hypertension artérielle

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

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

Affections hépatiques

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du **COE** jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

Angioedème

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

Intolérance au glucose/Diabète

Les **COE** peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la

hépatique, hyperplasie nodulaire focale), et dans de plus rares cas encore, des **tumeurs malignes du foie** ont été rapportées chez des 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

Hypertriglycéridémie

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**.

Hypertension artérielle

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 celle-ci.

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

Affections hépatiques

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du **CHC** jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

Angioedème

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

Intolérance au glucose/Diabète

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 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.

Autres

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.

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.

Des cas d'aggravations 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 ultraviolets.

Une attention particulière devra être portée aux patientes ayant une hyperprolactinémie.

Excipients à effet notoire

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

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Examen médical/consultation médicale

Avant l'instauration ou la reprise de MINIDRIL, comprimé enrobé, 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).

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.

Autres

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 CHC.

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.

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

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 ultraviolets.

Une attention particulière devra être portée aux patientes ayant une hyperprolactinémie.

Excipients à effet notoire

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

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par MINIDRIL, 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

~~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).~~

Examens biologiques :

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique 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.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité des ~~COC~~ peut être réduite en cas d'oubli de comprimés actifs (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 contraceptifs oraux, 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 la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie 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

associé à MINIDRIL 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.

Examens biologiques :

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique 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.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité des ~~COC~~ peut être réduite en cas d'oubli de comprimés actifs (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 contraceptifs oraux, 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 la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie 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 cette contraception.	de grossesse avant de poursuivre cette contraception.
<p>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 oral.</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ 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).</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>+ Inducteurs enzymatiques Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine, fosphénytoïne); rifabutine; rifampicine ; efavirenz, névirapine. 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.</p> <p>+ Lamotrigine Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Éviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.</p> <p>+ 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</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Les interactions entre les contraceptifs 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 éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif estro-progestatif.</p> <p>Associations contre-indiquées</p> <p>+ 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).</p> <p>+ Dasabuvir Augmentation de l'hépatotoxicité.</p> <p>+ Ombitasvir/Paritaprévir Augmentation de l'hépatotoxicité.</p> <p>Associations déconseillées</p> <p>+ Inducteurs enzymatiques Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxacarbazépine), rifabutine, rifampicine, éfavirenz, névirapine, dabrafénib, enzalutamide, eslicarbazépine. 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.</p> <p>+ 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. Éviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.</p> <p>+ 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</p>

contraceptive.

+ Nelfinavir

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal.

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.

+ Oxcarbazépine

Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation de son métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'oxcarbazépine.

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

+ Ritonavir

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal.

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 estrogène.

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

Associations nécessitant des précautions d'emploi

contraceptive.

+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir

Amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, et tipranavir

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 estrogène.

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

+ Vémurafénib

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

+ Pérampanel

Pour des doses de pérampanel ≥ 12 mg/j : 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.

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ 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.

+ Griséofulvine

Risque de diminution de l'efficacité ~~du contraceptif hormonal~~ par augmentation de son 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.

+ 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.

+ Griséofulvine

Risque de diminution de l'efficacité **contraceptive** par augmentation de son 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.

+ 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.

+ 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.

+ Bocéprévir

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.

+ 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.

Associations à prendre en compte**+ Etoricoxib**

Augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'étoricoxib.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

MINIDRIL, ~~comprimé enrobé~~ n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse sous ce médicament, son utilisation doit immédiatement être interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse.

Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse.

Allaitement

En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.

Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par contraceptifs estroprogestatifs oraux :

Pour les effets indésirables graves, tels que les accidents thromboemboliques veineux et artériels, les cancers du col de l'utérus, les cancers du sein et les tumeurs hépatiques malignes, voir rubrique 4.4.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

MINIDRIL n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse sous ce médicament, son utilisation doit immédiatement être interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse.

Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse.

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

Allaitement

En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.

Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par contraceptifs estroprogestatifs oraux :

Pour les effets indésirables graves, tels que les accidents thromboemboliques veineux et artériels, les cancers du col de l'utérus, les cancers du sein et les tumeurs hépatiques malignes, voir rubrique 4.4.

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.

	Fréquent (≥1/100 et <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 et <1/100)	Rare (≥1/10000 et <1/1000)	Très rare (<1/10000)	Fréquence indéterminée		Fréquent (≥1/100 et <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 et <1/100)	Rare (≥1/10000 et <1/1000)	Très rare (<1/10000)	Fréquence indéterminée
--	----------------------------------	--	----------------------------------	-------------------------	---------------------------	--	----------------------------------	--	----------------------------------	-------------------------	---------------------------

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Carcino-me hépato-cellulaire, tumeurs hépati-ques bénignes (par exemple : hyperpla-sie nodulaire focale, adéno-me hépa-tique).		Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Carcino-me hépato-cellulaire, tumeurs hépati-ques bénignes (par exemple : hyperpla-sie nodulaire focale, adéno-me hépati-que).	
Infections et infestations	Vaginite incluant candidose vaginale					Infections et infestations	Vaginite incluant candidose vaginale				
Affections du système immunitaire			Réactions anaphyla-ctiques avec de très rares cas d'urti-caire, angio-cœdème, troubles circula-toire et respira-toire sévères.	Exacerba-tion d'un lupus érythéma-teux disséminé.		Affections du système immunitaire			Réactions anaphyla-ctiques avec de très rares cas d'urti-caire, angio-cœdème, troubles circula-toire et respira-toire sévères.	Exacerba-tion d'un lupus érythéma-teux disséminé.	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modifica-tion de l'appé-tit (augmenta-tion ou diminu-tion)	Intolé-rance au glucose.	Exacerba-tion d'une porphyrie.		Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modifica-tion de l'appé-tit (augmenta-tion ou diminu-tion)	Intolé-rance au glucose.	Exacerba-tion d'une porphyrie.	
Affections psychiatriques	Modifica-tion de l'humeur incluant la dépres-sion , modifica-tion de la libido.					Affections psychiatriques	Modifica-tion de l'humeur incluant la dépres-sion , modifica-tion de la libido.				

Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissement			Exacerbation d'une chorée	
Affections oculaires			Irritation par les lentilles de contact	Névrite optique, thrombose vasculaire rétinienne	
Affections vasculaires		Hypertension artérielle		Aggravation des varices	
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement, douleur abdominale	Crampes abdominales, ballonnement		Colite ischémique	Maladie inflammatoire du colon (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)
Troubles hépatobiliaires			Ictère cholestatique	Pancréatite, lithiase biliaire, cholestase	Atteinte hépatocellulaire (par exemple : hépatite, fonction hépatique anormale)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Acné	Rashes, chloasma (melasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopecie	Erythème noueux	Erythème polymorphe	
Affections du rein et des voies urinaires				Syndrome hémolytique urémique	
Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissement			Exacerbation d'une chorée	
Affections oculaires			Irritation par les lentilles de contact	Névrite optique	
Affections vasculaires		Hypertension artérielle		Aggravation des varices	
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement, douleur abdominale	Crampes abdominales, ballonnement		Colite ischémique	Maladie inflammatoire du colon (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)
Troubles hépatobiliaires			Ictère cholestatique	Pancréatite, lithiase biliaire, cholestase	Atteinte hépatocellulaire (par exemple : hépatite, fonction hépatique anormale)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Acné	Rashes, chloasma (melasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopecie	Erythème noueux	Erythème polymorphe	
Affections du rein et des voies urinaires				Syndrome hémolytique urémique	

Affections des organes de reproduction et sein	Douleur, tension, gonflement et sécrétions mammaires, dysménorrhée, modification des règles, modification d'un ectropion et des sécrétions vaginales, aménorrhée.					Affections des organes de reproduction et sein	Douleur, tension, gonflement et sécrétions mammaires, dysménorrhée, modification des règles, modification d'un ectropion et des sécrétions vaginales, aménorrhée.				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique/ œdème Modification du poids (augmentation ou diminution)					Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique/ œdème Modification du poids (augmentation ou diminution)				
Investigations		Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie, augmentation de la pression artérielle.		Diminution du taux de folates sériques.		Investigations		Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie, augmentation de la pression artérielle.		Diminution du taux de folates sériques.	

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.ansm.sante.fr .
<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique: PROGESTATIFS ET ESTROGENES EN ASSOCIATION FIXE Code ATC: G03AA07. (Système génito-urinaire et hormones sexuelles) Estroprogestatif combiné minidosé, monophasique. Indice de Pearl: 0,1 pour cent années femmes. L'efficacité contraceptive de MINIDRIL résulte de trois actions complémentaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire par inhibition de l'ovulation, • au niveau de la glaire cervicale qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes, • au niveau de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation. 	<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes en association fixe, code ATC : G03AA07. Système génito-urinaire et hormones sexuelles) Estroprogestatif combiné minidosé, monophasique. Indice de Pearl: 0,1 pour cent années femmes. L'efficacité contraceptive de MINIDRIL résulte de trois actions complémentaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire par inhibition de l'ovulation, • au niveau de la glaire cervicale qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes, • au niveau de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation.
<p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) de 21 comprimés. Boîte de 1 ou 3.</p>	<p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) de 21 comprimés. Boîte de 1 ou 3. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>

MODIFICATION DU RCP DE TRINORDIOL

RCP du 29 mars 2013	RCP du 6 mars 2017
<p>4.1. Indications thérapeutiques Contraception hormonale orale.</p>	<p>4.1. Indications thérapeutiques Contraception hormonale orale. La décision de prescrire TRINORDIOL doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à TRINORDIOL en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette. Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante. L'ordre de prise des comprimés est le suivant : 6 comprimés briques, puis 5 comprimés blancs, puis 10 comprimés jaunes.</p> <p>Début de traitement par TRINORDIOL, comprimé enrobé : Absence de contraception hormonale le mois précédent : Prendre le 1^{er} comprimé le 1^{er} jour des règles. Relais d'un autre contraceptif hormonal estroprogestatif (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou dispositif transdermique (patch))...</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette. Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante. L'ordre de prise des comprimés est le suivant : 6 comprimés briques, puis 5 comprimés blancs, puis 10 comprimés jaunes. <i>Population pédiatrique</i> Sans objet.</p> <p>Mode d'administration Début de traitement par TRINORDIOL, comprimé enrobé : Absence de contraception hormonale le mois précédent : Prendre le 1^{er} comprimé le 1^{er} jour des règles.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relais d'un autre contraceptif hormonal estroprogestatif (contraceptif hormonal combiné (CHC), anneau vaginal ou dispositif transdermique (patch))...
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>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 antécédent 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 antécédent d'AVC; 	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) 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"> • 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

- ~~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 (voir aussi rubrique 4.4) :~~
 - ~~e valvulopathie, troubles du rythme thrombogènes,~~
 - ~~e diabète compliqué par une micro-ou macro-angiopathie,~~
 - ~~e hypertension artérielle sévère,~~
 - ~~e 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 TRINORDIOL, comprimé enrobé.~~
- TRINORDIOL, ~~comprimé enrobé~~ est contre-indiqué en association avec le millepertuis (voir rubrique 4.5).

- 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 anticardiolipine, 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 ~~mentionnés à la rubrique 6.1 ;~~
- TRINORDIOL est contre-indiqué en association avec le millepertuis, le dasabuvir ou l'ombitasvir/paritaprévir (voir rubrique 4.5).

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~~

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 TRINORDIOL doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs 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.

TRINORDIOL, comprimé enrobé et Thrombose

L'utilisation de tout contraceptif estroprogestatif oral augmente le risque d'accident thrombo-embolique veineux (tels que les thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire) par rapport à une non utilisation. Ce risque thrombo-embolique veineux est plus élevé pendant la première année d'utilisation de contraceptif estroprogestatif oral. Chez les utilisatrices de contraceptifs oraux faiblement dosés en œstrogène (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 thromboemboliques veineux ou artériels ou d'accident vasculaire cérébral peuvent être les suivants :
 - o douleur et/ou œdème inhabituel d'une jambe ;
 - o douleur thoracique sévère d'apparition brutale, avec ou sans irradiation dans le bras gauche ;
 - o dyspnée soudaine ;
 - o toux d'apparition brutale ;
 - o céphalée inhabituelle, sévère et prolongée ;
 - o cécité brutale, partielle ou totale ;
 - o diplopie ;

risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de TRINORDIOL doit être discutée entre le médecin et la patiente.

TRINORDIOL et Thrombose

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 TRINORDIOL doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à TRINORDIOL, 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, 61 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

Dans les deux cas, 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

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

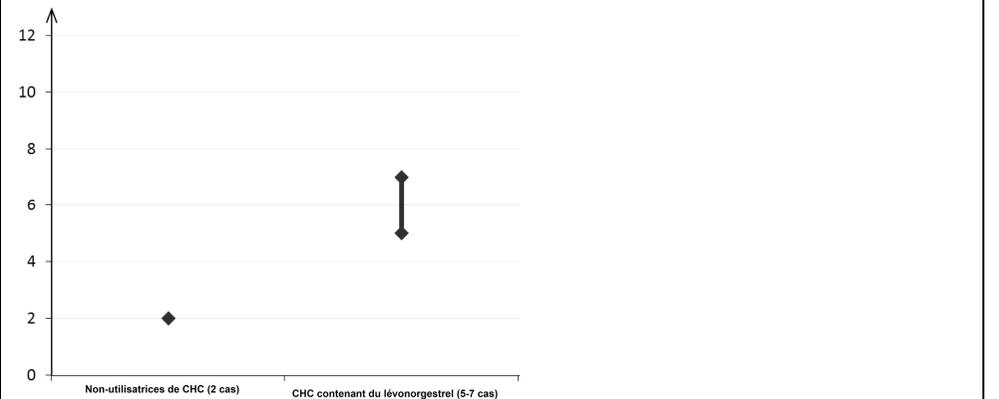
- Chez les utilisatrices de COC, le risque de complications thromboemboliques veineuses augmente :

- o avec l'âge,
- o en cas d'antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques 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 ;
- o 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,
- o avec l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²);
- o 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 :

- o avec l'âge,
- o 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),
- o avec les dyslipoprotéinémies,
- o avec l'hypertension artérielle,
- o en cas de migraine,
- o en cas d'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²),
- o 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,
- o en présence de valvulopathies cardiaques,

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 rétinienne.

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). TRINORDIOL 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).

~~o 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.~~

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 de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après 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 TRINORDIOL 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 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'oeil, 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). TRINORDIOL 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 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 oeil 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 ;

TRINORDIOL, comprimé enrobé et Tumeurs

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

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 **COG** 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 **COG**, 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 tendance 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 (par exemple : adénome hépatique, hyperplasie nodulaire focale)**, et dans de plus rares cas encore, des **tumeurs malignes du foie** ont été rapportées chez des utilisatrices de **COG**.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous **COG**, 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 **COG** 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 **COG** plus faiblement dosés.

Autres pathologies

Hypertriglycéridémie

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents

- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

TRINORDIOL et 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** au long cours (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le *papillomavirus* virus 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 ans 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 tendance 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 (par exemple : adénome hépatique, hyperplasie nodulaire focale)**, et dans de plus rares cas encore, des **tumeurs malignes du foie** ont été rapportées chez des 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 éthynylestradiol) 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

Hypertriglycéridémie

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 **COE**.

Hypertension artérielle

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

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

Affections hépatiques

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du **COE** jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

Angioedème

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

Intolérance au glucose/Diabète

Les **COE** 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 **COE** 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 **COE**.

Autres

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 **COE**.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des **COE**, bien que la responsabilité des **COE** 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.

Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous **COE**.

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

Une attention particulière devra être portée aux patientes ayant une

familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'un **CHC**.

Hypertension artérielle

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 celle-ci.

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

Affections hépatiques

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du **CHC** jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

Angioedème

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

Intolérance au glucose/Diabète

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**.

Autres

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 **CHC**.

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.

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

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 ultraviolets.

Une attention particulière devra être portée aux patientes ayant une

hyperprolactinémie.

Excipients à effet notoire

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

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Examen médical/consultation médicale

~~Avant l'instauration ou la reprise de TRINORDIOL, comprimé enrobé, 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).~~

Examens biologiques :

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique 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.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité des ~~COC~~ peut être réduite en cas d'oubli de comprimés actifs (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) ou de prise

hyperprolactinémie.

Excipients à effet notoire

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

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par TRINORDIOL, 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 TRINORDIOL 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.

Examens biologiques :

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique 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.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité des ~~COC~~ **CHC** peut être réduite en cas d'oubli de comprimés actifs (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) ou de prise

<p>concomitante d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).</p> <p>Troubles du cycle</p> <p>Des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs oraux, 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 l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie 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 cette contraception.</p>	<p>concomitante d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).</p> <p>Troubles du cycle</p> <p>Des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs oraux, 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 l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie 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 cette contraception.</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Les interactions entre les estro-progestatifs et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'estro-progestatifs.</p> <p>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 oral.</p> <p>Associations contre-indiquées</p> <p>+ Millepertuis</p> <p>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).</p> <p>Associations déconseillées</p> <p>+ Inducteurs enzymatiques</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Les interactions entre les contraceptifs estro-progestatifs et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'estro-progestatifs.</p> <p>La diminution des concentrations plasmatiques d'estro-progestatifs peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif estro-progestatif.</p> <p>Associations contre-indiquées</p> <p>+ Millepertuis</p> <p>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).</p> <p>+ Dasabuvir Augmentation de l'hépatotoxicité.</p> <p>+ Ombitasvir/Paritaprévir Augmentation de l'hépatotoxicité.</p> <p>Associations déconseillées</p> <p>+ Inducteurs enzymatiques</p>

Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine, fosphénytoïne); rifabutine; rifampicine; efavirenz, névirapine.

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

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.

+ Nelfinavir

~~Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal.~~

~~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.~~

+ Oxcarbazépine

~~Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'oxcarbazépine.~~

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

+ Ritonavir

~~Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal.~~

~~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 estrogène.

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

Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, **oxcarbazépine**) ; rifabutine ; rifampicine; efavirenz ; névirapine; **dabrafénib ; enzalutamide ; eslicarbazépine.**

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

Aprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir et tipranavir.

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 estrogène.

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

mécanique.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

+ 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.

+ Griséofulvine

Risque de diminution de l'efficacité ~~du contraceptif hormonal~~ par augmentation de son 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.

mécanique.

+ Vémurafénib

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

+ Prérampanel

Pour des doses de pérampanel ≥ 12 mg/j : 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.

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ 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.

+ Griséofulvine

Risque de diminution de l'efficacité **contraceptive** par augmentation de son 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.

+ 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 μ g d'éthinylestradiol.

+ Aprépitant

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

	<p>Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.</p> <p>+ Bocéprévir 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.</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>Associations à prendre en compte</p> <p>+ Etoricoxib Augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'étoricoxib.</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse TRINORDIOL, comprimé enrobé n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse sous ce médicament, son utilisation doit immédiatement être interrompue. De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse.</p> <p>Allaitement En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel. Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.</p>	<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse TRINORDIOL n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse sous ce médicament, son utilisation doit immédiatement être interrompue. De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse. L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de TRINORDIOL (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p> <p>Allaitement En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel. Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.</p>
<p>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 réalisée. Il n'a pas été observé d'effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines chez les utilisatrices de COG.</p>	<p>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 réalisée. Il n'a pas été observé d'effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines chez les utilisatrices de CHC.</p>
<p>4.8.Effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par contraceptifs estroprogestatifs oraux : Pour les effets indésirables graves, tels que les accidents thromboemboliques veineux et artériels, les cancers du col de l'utérus, les cancers du sein et les tumeurs hépatiques malignes, voir rubrique 4.4.</p>	<p>4.8. Effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par contraceptifs estroprogestatifs oraux : Pour les effets indésirables graves, tels que les accidents thromboemboliques veineux et artériels, les cancers du col de l'utérus, les cancers du sein et les tumeurs hépatiques malignes, voir rubrique 4.4.</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.

	Fréquent (≥1/100 et <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 et <1/100)	Rare (≥1/10000 et <1/1000)	Très rare (<1/10000)	Fréquence intéterminée		Fréquent (≥1/100 et <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 et <1/100)	Rare (≥1/10000 et <1/1000)	Très rare (<1/10000)	Fréquence intéterminée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique).		Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique).	
Infections et infestations	Vaginite incluant candidose vaginale					Infections et infestations	Vaginite incluant candidose vaginale				
Affections du système immunitaire			Réactions anaphylactiques avec de très rares cas d'urticaire, angio-œdème, troubles circulatoire et respiratoire sévères.	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé.		Affections du système immunitaire			Réactions anaphylactiques avec de très rares cas d'urticaire, angio-œdème, troubles circulatoire et respiratoire sévères.	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)	Intolérance au glucose.	Exacerbation d'une porphyrie.		Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)	Intolérance au glucose.	Exacerbation d'une porphyrie.	

Affections psychiatriques	Modification de l'humeur incluant la dépression, modification de la libido.															
Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissement				Exacerbation d'une chorée									Exacerbation d'une chorée		
Affections oculaires			Irritation par les lentilles de contact	Névrite optique, thrombose vasculaire rétinienne							Irritation par les lentilles de contact			Névrite optique		
Affections vasculaires		Hypertension artérielle		Aggravation des varices										Aggravation des varices		
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement, douleur abdominale	Crampes abdominales, ballonnement		Colite ischémique	Maladie inflammatoire du colon (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)									Colite ischémique	Maladie inflammatoire du colon (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)	
Troubles hépatobiliaires			Ictère cholestatique	Pancréatite, lithiase biliaire, cholestase	Atteinte hépatocellulaire (par exemple : hépatite, fonction hépatique anormale)									Ictère cholestatique	Pancréatite, lithiase biliaire, cholestase	Atteinte hépatocellulaire (par exemple : hépatite, fonction hépatique anormale)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Acné	Rashs, chloasma (melasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopécie	Erythème noueux	Erythème polymorphe												
Affections psychiatriques	Modification de l'humeur incluant la dépression, modification de la libido.															
Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissement															
Affections oculaires																
Affections vasculaires																
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement, douleur abdominale															
Troubles hépatobiliaires																
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Acné	Rashs, chloasma (melasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopécie														

Affections du rein et des voies urinaires				Syndrome hémolytique urémique	
Affections des organes de reproduction et sein	Douleur, tension, gonflement et sécrétions mammaires, dysménorrhée, modification des règles, modification d'un ectropion et des sécrétions vaginales, aménorrhée				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique/ œdème Modification du poids (augmentation ou diminution)				
Investigations		Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie, augmentation de la pression artérielle.		Diminution du taux de folates sériques.	

Affections du rein et des voies urinaires				Syndro-me hémolytique urémique	
Affections des organes de reproduction et sein	Douleur, tension, gonflement et sécrétions mammaires, dysménorrhée, modification des règles, modification d'un ectropion et des sécrétions vaginales, aménorrhée.				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique/ œdème Modification du poids (augmentation ou diminution)				
Investigations		Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie, augmentation de la pression artérielle.		Diminution du taux de folates sériques.	

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.ansm.sante.fr .
<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique: PROGESTATIFS ET ESTROGENES POUR ADMINISTRATION SEQUENTIELLE, Code ATC: G03AB03. (Système génito-urinaire et hormones sexuelles) Estroprogestatif combiné minidosé, triphasique. Indice de Pearl : 0,18 pour cent années femmes (26721 cycles). L'efficacité contraceptive de TRINORDIOL résulte de trois actions complémentaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire par inhibition de l'ovulation, • au niveau de la glaire cervicale qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes, • au niveau de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation. 	<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et œstrogènes pour administration séquentielle, code ATC : G03AB03. (Système génito-urinaire et hormones sexuelles) Estroprogestatif combiné minidosé, triphasique. Indice de Pearl : 0,18 pour cent années femmes (26721 cycles). L'efficacité contraceptive de TRINORDIOL résulte de trois actions complémentaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire par inhibition de l'ovulation, • au niveau de la glaire cervicale qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes, • au niveau de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation
<p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 21 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). Boîte de 1. 21 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). Boîte de 3.</p>	<p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 21 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium). Boîte de 1 ou 3 plaquettes. Chaque plaquette est emballée dans une poche (aluminium) en présence de dessicant (gel de silice). 21 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium). Boîte de 1 ou 3 plaquettes. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>
<p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE 34009 328 070 9 3 : 21 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). Boîte de 1. 34009 328 071 5 4 : 21 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). Boîte de 3.</p>	<p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 34009 328 070 9 3 : 21 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium) emballée dans une poche (aluminium) en présence de dessicant (gel de silice). Boîte de 1. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 34009 328 071 5 4 : 21 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium) emballée dans une poche (aluminium) en présence de dessicant (gel de silice). Boîte de 3. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 34009 300 810 5 1 : 21 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium). Boîte de 1. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 34009 300 810 6 8 : 21 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium). Boîte de 3.</p>