



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 avril 2015

STEDIRIL, comprimé enrobé

B/1 plaquette de 21 comprimés (CIP : 34009 309 961 9 5)

B/3 plaquettes de 21 comprimés (CIP : 34009 309 962 5 6)

Laboratoire PFIZER

DCI	éthinyloestradiol 50 µg, norgestrel 500 µg,
Code ATC (2013)	G03AA06 (contraceptif hormonal à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission conformément à l'article R 163-12, 21, 19 du code de la sécurité sociale
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Contraception hormonale orale »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	18 novembre 1997 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classification ATC	2013 G G03 G03A G03AA G03AA06	Système génito-urinaire et hormones sexuelles hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale contraceptifs hormonaux à usage systémique progestatifs et estrogènes pour administration fixe norgestrel et éthinylestradiol
--------------------	--	---

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter à compter du 31 décembre 2013 (JO du 12 mai 2009).

Dans son dernier avis de renouvellement du 1er octobre 2008, la Commission a considéré que le SMR de STEDIRIL était important dans l'indication « Contraception hormonale orale ».

STEDIRIL est le seul contraceptif oral combiné (COC) de 2^{ème} génération contenant 50 µg d'éthinylestradiol ayant l'AMM. Les autres COC de 2^{ème} génération disponibles sont moins dosés en éthinylestradiol.

Au vu des données de la littérature concernant le risque thromboembolique veineux et artériel lié aux contraceptifs oraux estroprogestatifs et plus particulièrement à l'influence de la dose d'éthinylestradiol contenue dans ces spécialités sur ce risque, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer le SMR de cette spécialité.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Contraception hormonale orale »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance/Effets indésirables

4.2.1 Données fournies par le laboratoire^{1,2,3}

► Etude nationale de cohorte¹

Méthode

Cette étude de cohorte historique réalisée par la CNAM a évalué les risques d'embolie pulmonaire (EP), d'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi) et d'infarctus du myocarde (IDM) chez les femmes sous contraceptif oral combiné (COC) remboursable en France.

L'étude était réalisée à partir des données du SNIIRAM (Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie) et du PMSI.

Les femmes de 15 à 49 ans résidant en France et ayant eu au moins un contraceptif oral combiné (COC) remboursé par l'assurance maladie entre le 1er juillet 2010 et le 31 décembre 2011 ont été incluses.

Les femmes ayant des antécédents de cancer, d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels n'ont pas été incluses.

Les critères de jugement étaient l'incidence d'embolie pulmonaire (EP), d'AVC ischémique (AVCi), d'infarctus du myocarde (IDM) et un critère composite associant EP, AVCi et IDM.

Résultat

Population incluse

L'étude a inclus 4 343 692 femmes, leur âge moyen était de 28 ans (écart type : 8,7 ans). Le suivi a porté sur 2 962 857 personnes-années, soit en moyenne 8,2 mois par personne. Parmi les femmes incluses dans l'étude :

- 69,2% avaient été exposées à un COC de 1^{ère}/2^{ème} génération (COC1/2G),
- 27,2% à un COC de 3^{ème} génération (COC3G),
- 3,6 % avaient eu alternativement des COC de 1^{ère}/2^{ème} génération et des COC de 3^{ème} génération.

Risque d'embolie pulmonaire :

Après ajustement sur le dosage d'éthinylestradiol (EE), les COC contenant du désogestrel (COC3G) et du gestodène (COC3G) avaient un risque relatif (RR) d'embolie pulmonaire significativement plus élevé que les COC contenant du lévonorgestrel (COC2G), avec respectivement un RR de 2,14 [IC95% : 1,83 ; 2,49] et 1,56 [IC95% : 1,13 ; 2,09].

L'analyse par progestatif et dosage d'EE a montré que par rapport à l'association lévonorgestrel / EE 30-40 µg, trois combinaisons avaient un risque significativement plus élevé : norgestrel / EE 50 µg, RR = 1,81 [IC95% : 1,06 ; 2,88] ; désogestrel / EE 20 µg, RR = 1,53 [IC95% : 1,27 ; 1,83] et désogestrel / EE 30-40 µg, RR = 2,19 [IC95% : 1,84 ; 2,61].

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

² Stegeman BH *et al*: Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5298 doi: 10.1136/bmj.f5298

³ de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD010813. DOI: 10.1002/14651858.CD010813.pub2.

Risque ischémique artériel :

L'analyse par progestatif et dosage d'EE a montré que par rapport à l'association lévonorgestrel / EE 30-40 µg, une association : norgestrel / EE 50 µg avait un RR significativement plus élevé pour l'AVC, RR = 2,62 [IC95% : 1,52 ; 4,17] et pour l'IDM, RR = 3,01 [IC95% : 2,06 ; 4,25].

► Méta analyse : STEGEMAN *et al*²

L'objectif de cette méta-analyse en réseau était d'évaluer le risque thrombo-embolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) en fonction de la composition des contraceptifs oraux combinés. Vingt-six études observationnelles (9 cohortes et 17 études cas – témoins) ont été incluses.

Les utilisatrices de COC avaient un risque plus élevé que les non-utilisatrices : RR = 3,5 [IC 95% : 2,9 ; 4,3].

Le risque variait en fonction du progestatif utilisé et augmentait avec le dosage en EE.

- Ce risque n'était pas différent entre COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération : RR= 0,9 [IC 95% : 0,6 ; 1,4]. Il était significativement plus élevé pour les 3^{èmes} génération par rapport aux 2^{èmes} RR = 1,3 [IC 95% : 1,0 ; 1,8],
- Pour chaque progestatif étudié, le risque thrombo-embolique augmentait avec la dose associée d'EE. Par rapport aux non utilisatrices de COC, l'association lévonorgestrel / EE 50 µg comportait le risque le plus élevé : RR = 5,2 [IC 95% : 3,4 ; 7,9]. Le risque de cette association était aussi significativement plus élevé que celui des associations lévonorgestrel / EE 20 µg : RR= 2,3 [IC 95% : 1,3 ; 4,2] et lévonorgestrel / EE 30 µg : RR= 2,1 [IC 95% : 1,4 ; 3,2].

► Revue Cochrane³

L'objectif de cette revue systématique, était de comparer le risque thrombo-embolique veineux associé à différents contraceptifs oraux combinés (COC) par rapport à celui des femmes n'en utilisant pas, d'effectuer une analyse en réseau du risque associé aux 3 générations de COC et d'étudier l'effet de la dose d'estrogène sur ce risque.

Cette revue systématique a inclus des études observationnelles : cohortes, études cas-témoins, études cas-témoins nichées.

Les résultats concernant l'association lévonorgestrel/EE en fonction de la dose d'estradiol sont identiques à ceux de la méta-analyse précédente².

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance : Summary Bridging Report couvrant la période du 1/03/2007 au 4/12/2011 ; le rapport couvrant la période du 1/05/2010 au 4/12/2011 contient aussi des données concernant un contraceptif dosé à 30 µg d'éthinylestradiol/ 300 µg de norgestrel. Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de cette spécialité.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf annexe) elles ont concerné principalement les rubriques posologie et mode d'administration, contre-indications, mises en garde spéciales et précautions d'emploi, interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions, effets indésirables.

4.2.2 Autres données de la littérature parues depuis 2008

Risque d'infarctus du myocarde

► Une analyse effectuée sur une cohorte danoise⁴ avait pour but d'étudier le risque de premier accident vasculaire cérébral ischémique et de premier infarctus du myocarde sous contraception hormonale. Les accidents ischémiques transitoires n'ont pas été inclus dans l'étude. Cette cohorte a été suivie pendant 15 ans, de janvier 1995 à décembre 2009. Elle comprenait les femmes danoises âgées de 15 à 49 ans hors période de grossesse, sans antécédents de cancer, d'hystérectomie, d'ovariectomie ou de stérilisation. Les données ont été collectées à partir de 4 sources : les statistiques du Danemark (numéro d'identification personnel à chaque citoyen), le

⁴ Lidegaard O, Lokkegaard E et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. N Engl J Med 2012; 336:2257-66

registre national des patients (diagnostic de sortie pour chaque hospitalisation), le registre national des causes de décès et le registre national de produits médicaux (données sur les prescriptions de contraceptifs oraux). L'analyse a été stratifiée sur la dose d'éthinylestradiol (50µg, 30 à 40µg, ou 20µg), le type de progestatif et la durée d'utilisation. Le groupe de référence était constitué des femmes n'ayant jamais utilisé de contraception hormonale ou l'ayant arrêtée. L'évaluation des risques a été ajustée sur l'âge, l'année calendaire, le niveau d'éducation et les facteurs de risque cardiovasculaire. La consommation de tabac a également été prise en compte. Il n'y avait pas de différence significative de risque entre les femmes n'ayant jamais utilisé de contraception hormonale et celles l'ayant arrêtée. Au total, 1051 femmes ayant eu un accident vasculaire cérébral et 497 ayant eu un infarctus du myocarde pour 4,9 millions d'années-femmes d'utilisation de contraception hormonale, ont été identifiées.

Le risque relatif d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde ne différait pas significativement selon le type de progestatif pour les contraceptifs oraux contenant 30 à 40 µg d'estradiol.

Il existait une augmentation significative du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus de myocarde sous contraception orale pour les contraceptifs oraux contenant une dose de 20, 30 à 40 et 50 µg d'EE. Il y avait une tendance significative à l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde avec la dose d'EEI. La tendance n'était pas significative pour les accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Ces résultats figurent dans le *tableau 1*.

Tableau 1 : risque d'AVC ischémique et IDM sous contraception orale selon la dose d'EE*

Dose d'éthinylestradiol	20 µg	30 à 40µg	50µg	p de tendance
AVC ischémique : RR [IC 95%]	1,60 [1,37 ; 1,86]	1,75 [1,61 ; 1,92]	1,97 [1,45 ; 2,66]	p=0,24
IDM : RR [IC 95%]	1,40 [1,07 ; 1,81]	1,88 [1,66 ; 2,13]	3,73 [2,78 ; 5,00]	p<0,001

AVC : accident vasculaire cérébral ; IDM : infarctus du myocarde ; RR : risque relatif ; IC : intervalle de confiance ; * : analyse ajustée sur le type de progestatif, l'âge et l'année calendaire

Risque thromboembolique veineux

► Une étude cas-témoins réalisée aux Pays-Bas⁵ dans 6 hôpitaux avait pour but d'étudier les facteurs de risque thromboembolique. Pendant l'étude qui a duré de mars 1999 à septembre 2004, tous les patients âgés de moins de 70 ans ayant un premier épisode de thrombose veineuse profonde (membre supérieur ou membre inférieur) confirmée par doppler ou d'embolie pulmonaire confirmée par scintigraphie, tomодensitométrie hélicoïdale ou angiographie ont été inclus. Pour l'analyse étudiant le risque associé aux contraceptifs oraux estroprogestatifs en fonction de la dose d'estrogène et du type de progestatif administré, seules les femmes âgées de 18 à 50 ans ont été incluses. Cette étude a été incluse dans la méta-analyse mentionnée ci-dessus. Les contrôles étaient soit des connaissances des patientes, soit sélectionnées à partir de leur numéro de téléphone choisi au hasard dans la même région que les cas inclus. Au total, 1 524 patientes et 1 760 contrôles ont été incluses. Les odds ratio ont été ajustés sur l'âge et la période d'inclusion. L'étude de l'influence de la dose d'estrogène a été limitée aux préparations monophasiques. Pour les COC contenant du lévonorgestrel, comparativement à ceux contenant 30 µg d'EE, le risque de thrombose était plus élevé les contraceptifs contenant 50 µg d'EE: OR = 2.2 [IC95% :1,3-3,7].

4.2.3 Résumé & discussion

Deux études de cohorte^{1,4} ont montré une augmentation du risque de thrombose artérielle : accidents vasculaires cérébraux (dans 1 étude sur 2) et infarctus de myocarde avec la dose d'éthinylestradiol contenue dans les contraceptifs oraux combinés. Une de ces études a conclu à une augmentation significative du risque d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde avec les contraceptifs contenant du norgestrel et 50 µg d'éthinylestradiol par rapport à ceux contenant du lévonorgestrel et 30-40 µg d'éthinylestradiol.

⁵ Van Hycklama Vlieg A, Helmerhorst FM, *et al.* The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effect of estrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 2009; 339: b 2921

Deux publications de la même étude, une méta-analyse² et une revue systématique³ ont conclu à une augmentation du risque thrombo-embolique veineux avec la dose d'éthinylestradiol contenue dans les COC, l'association de lévonorgestrel à 50 µg d'EE comportant le risque le plus élevé.

STEDIRIL, qui contient 50 µg d'éthinylestradiol, est donc associé à un risque thromboembolique veineux et artériel plus élevé que celui associé aux estroprogestatifs contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2014), STEDIRIL a fait l'objet de 53 372 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie contraceptive

Selon les recommandations pour la pratique clinique publiées par l'Afssaps, l'ANAES et l'INPES en décembre 2004⁶ toute méthode contraceptive doit être simple, efficace, bien tolérée et réversible. On considère actuellement que l'efficacité contraceptive des différents types de contraceptifs estroprogestatifs par voie orale donnés au long cours est équivalente.

Avant la prescription d'une contraception estroprogestative, il importe de rechercher systématiquement des facteurs de risque thromboembolique artériel ou veineux et de prendre en compte les contre-indications et précautions d'emploi.

La contraception estroprogestative par voie orale est l'une des méthodes de 1^{ère} intention pour les femmes ne présentant pas de facteur de risque particulier (cardio-vasculaire, carcinologique, hépatique, etc.). Il s'agit d'une méthode très efficace lorsqu'elle est utilisée de manière optimale.

Aucune donnée ne permet, en termes d'efficacité contraceptive et de contrôle du cycle, de privilégier la prescription d'un type particulier de pilule estroprogestative (selon sa génération ou son caractère mono-, bi-, ou triphasique).

Tous les contraceptifs estroprogestatifs sont associés à une augmentation du risque d'accident thrombo-embolique. Toutefois il existe un surcroît de risque thromboembolique veineux avec les contraceptifs estroprogestatifs par voie orale de troisième génération en comparaison aux contraceptifs estroprogestatifs par voie orale de première et deuxième génération (contenant moins de 50 microgrammes d'éthinylestradiol). C'est pourquoi la Commission de la transparence a considéré que le service médical rendu des contraceptifs oraux de troisième génération est insuffisant⁷.

D'après une étude réalisée par l'assurance maladie en collaboration avec l'ANSM, le risque thromboembolique veineux et artériel varie en fonction de la dose d'éthinylestradiol contenue dans les contraceptifs oraux estroprogestatifs, les plus faibles dosages en estrogènes étant associés à un moindre risque¹.

Le risque artériel augmente avec l'âge : à partir de 35 ans, le rapport bénéfice/risque de cette contraception devra être réévalué régulièrement.

Il est recommandé entre 35 et 40 ans de substituer un autre moyen de contraception à la contraception estroprogestative⁶.

Les données de la littérature rapportent une augmentation potentielle du risque de certains cancers, notamment du sein et du col utérin. Ces cancers restent relativement peu fréquents dans les tranches d'âge les plus jeunes mais augmentent avec l'âge⁶.

⁶ Recommandations pour la pratique clinique Afssaps-ANAES-INPES : Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Décembre 2004 <http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/04/dp041207.pdf>

⁷ Commission de la transparence - Contraceptifs oraux de troisième génération – Réévaluation – HAS - juin 2012.

La contraception progestative est à classer, de même que les estroprogestatifs, au rang des méthodes efficaces dans leur emploi courant et très efficaces en utilisation optimale⁶. Le dispositif intra-utérin (DIU) est une autre méthode contraceptive de 1^{ère} intention⁶.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'accès à une contraception sûre, efficace et adaptée pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours est une priorité de santé publique.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre de la prévention des grossesses non désirées.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible, en raison du risque thrombo-embolique veineux et artériel que comporte cette spécialité, plus élevé que celui des autres contraceptifs oraux combinés de 2^{ème} génération moins dosés en éthinyloestradiol ;
- ▀ Il existe des alternatives contraceptives.
- ▀ STEDIRIL n'a plus de place dans la stratégie contraceptive, compte tenu de l'existence de contraceptifs oraux combinés de 1^{ère} et 2^{ème} génération moins dosés en éthinyloestradiol.
 - ▀ Intérêt de santé publique :
Assurer un accès à une contraception adaptée et réduire la fréquence des interruptions volontaires de grossesse sont des objectifs de santé publique définis par le Groupe technique national de définition des objectifs de santé publique (GTNDO).
Il existe donc un besoin de santé publique mais la réponse à ce besoin ne se réduit pas uniquement au remboursement d'un contraceptif oral.
Compte de l'existence d'alternatives, il n'est pas attendu d'impact de STEDIRIL sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par STEDIRIL est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

05.2 Recommandations de la Commission

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

Tenant compte du SMR insuffisant octroyé à STEDIRIL dans son indication et au vu des données ayant fondé cette conclusion, la Commission émet également un avis défavorable au maintien de l'agrément aux collectivités.

Modifications du RCP de STEDIRIL, comprimé enrobé

RCP du 13 juin 2007	RCP du 2 novembre 2014
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. Début de traitement par STEDIRIL: - Absence de contraception hormonale le mois précédent: Prendre le 1er comprimé le 1er jour des règles. - Relais d'un autre contraceptif oral estroprogestatif: Prendre le 1er 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. - Relais d'une contraception progestative (pilule microdosée, injectable, implant): Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et STEDIRIL devra être débuté le lendemain de l'arrêt. Le relais d'un implant se fait le jour du retrait, et le relais d'un contraceptif injectable se fait le jour prévu pour la nouvelle injection. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception pendant les 7 premiers jours de traitement. - Après une interruption de grossesse du premier trimestre: Il est possible de débuter STEDIRIL immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception. - Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre: Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thrombo-embolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés	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. Début de traitement par STEDIRIL, comprimé enrobé : - Absence de contraception hormonale le mois précédent : Prendre le 1er comprimé le 1er jour des règles. - Relais d'un autre contraceptif hormonal estroprogestatif (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou dispositif transdermique (patch)) : Prendre le 1er 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 de l'anneau vaginal ou du dispositif transdermique, prendre le 1er comprimé le jour de retrait ou au plus tard le jour prévu pour l'application du nouveau dispositif ou du nouvel anneau. - Relais d'une contraception progestative (pilule microdosée, injectable, implant, dispositif intra-utérin [DIU] contenant un progestatif) : Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et STEDIRIL, comprimé enrobé devra être débuté le lendemain de l'arrêt. Le relais d'un implant ou d'un DIU se fait le jour du retrait, et le relais d'un contraceptif injectable se fait le jour prévu pour la nouvelle injection. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception pendant les 7 premiers jours de traitement. - Après une interruption de grossesse du premier trimestre : Il est possible de débuter STEDIRIL, comprimé enrobé immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception. - Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre : Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thrombo-embolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des relations sexuelles ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer

moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre.

Il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des relations sexuelles ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

- En cas d'allaitement : voir rubrique 4.6.

Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés.

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé de la plaquette en cours et le 1er comprimé de la plaquette suivante.

- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **dans les 12 heures** qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.

- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **plus de 12 heures après l'heure normale de la prise**, la sécurité contraceptive n'est plus assurée. ~~Prendre immédiatement le dernier comprimé oublié, même si 2 comprimés doivent être pris le même jour, et poursuivre le traitement contraceptif oral jusqu'à la fin de la plaquette, en utilisant simultanément une autre méthode contraceptive de type mécanique (préservatifs, spermicides,...) pendant les 7 jours suivants. Si cette période de 7 jours s'étend au-delà du dernier comprimé de la plaquette en cours, la plaquette suivante doit être débutée le jour suivant la prise du dernier comprimé. Il est probable qu'aucune hémorragie de privation ne survienne avant la fin de la seconde plaquette. Cependant, la patiente peut présenter des spotting ou des saignements.~~

de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

- En cas d'allaitement : voir rubrique 4.6

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

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé de la plaquette en cours et le 1er comprimé de la plaquette suivante.

- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise**, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.

- Si l'oubli d'un comprimé est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, la sécurité contraceptive n'est plus assurée.

Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de prendre des comprimés :

1. La prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. La prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est requise pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique :

Semaine 1

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle.

Elle devra aussi utiliser simultanément une contraception mécanique complémentaire (exemple, un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la plaquette.

Semaine 2

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle.

Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois si plusieurs comprimés ont été oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.

Semaine 3

Le risque de diminution de l'efficacité contraceptive est maximal compte tenu de l'approche

Si la patiente ne présente pas d'hémorragie de privation à la fin de la seconde plaquette, le risque de grossesse doit être écarté avant de poursuivre le traitement. <u>En cas de troubles gastro-intestinaux:</u> La survenue de troubles digestifs intercurrents dans les 4 heures suivant la prise, tels que vomissements ou diarrhée sévère, peut entraîner une inefficacité transitoire de la méthode par réduction de l'absorption d'hormones et imposer la conduite à tenir préconisée en cas d'oubli de moins de 12 heures. Un comprimé actif d'une autre plaquette devra être pris. Si ces épisodes se répètent sur plusieurs jours, il est alors nécessaire d'associer une autre méthode contraceptive (préservatifs, spermicides,...) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante	de la période de 7 jours sans comprimés. Toutefois, il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié. Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une autre méthode de contraception pendant les 7 jours suivants. 1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense , même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle commencera la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette courante, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes. L'apparition d'une hémorragie de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des spottings (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies sont possibles les jours de prise des comprimés. 2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés de la plaquette courante. Dans ce cas, elle devra observer une période sans comprimés de 7 jours maximum, y compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante. Si la femme a oublié des comprimés et n'a pas d'hémorragie de privation pendant la première période normale sans comprimé, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée. <u>En cas de troubles gastro-intestinaux :</u> En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises. • Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise du comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise. • Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir rubrique 4.2. «Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés»). Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) à partir d'une autre plaquette.
4.3. Contre-indications • Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients;	4.3. Contre-indications Les contraceptifs oraux de type combiné (COC) ne doivent pas être utilisés dans les conditions suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un contraceptif oral de type combiné, l'utilisation de contraceptifs oraux doit cesser immédiatement. • thrombose veineuse ou antécédent de thrombose veineuse (thrombose veineuse

• Accidents thrombo-emboliques artériels (présence ou antécédent); • Accidents thrombo-emboliques veineux (présence ou antécédent) tels que thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire; • Prédisposition héréditaire ou acquise aux thromboses veineuses ou artérielles (résistance à la protéine C activée (APC), déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, hyperhomocystéinémie et anticorps anti-phospholipides...); • Maladie cérébrovasculaire ou coronarienne; • Hypertension artérielle non contrôlée; • Valvulopathie; • Troubles du rythme thrombogènes; • Antécédents de migraine avec signes neurologiques focalisés; • Pancréatite ou antécédent de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère; • Diabète compliqué de micro ou de macro angiopathie; • Tumeur maligne connue ou suspectée du sein; • Carcinome de l'endomètre ou toute autre tumeur estrogène-dépendante connue ou suspectée; • Adénome ou carcinome hépatique, affection hépatique sévère jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique; • Hémorragies génitales non diagnostiquées.	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 anticardiolipine, anticoagulant lupique); • présence d'un facteur de risque sévère ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose artérielle (voir aussi rubrique 4.4) : - o valvulopathie, troubles du rythme thrombogènes, - o diabète compliqué par une micro ou macro-angiopathie, - o hypertension artérielle sévère, - o 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 d'STEDIRIL, comprimé enrobé. • STEDIRIL, comprimé enrobé est contre-indiqué en association avec le millepertuis (voir rubrique 4.5).
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE ARTERIEL ET VEINEUX</u> Avant la prescription d'une contraception orale estroprogestative, il importe de rechercher systématiquement les facteurs de risque thrombo-embolique artériel et veineux et de prendre en compte les contre-indications ou précautions d'emploi. La survenue de symptômes pouvant faire craindre l'imminence d'une complication impose l'arrêt du traitement: céphalées importantes et inhabituelles, troubles oculaires, élévation de la pression artérielle, signes cliniques de phlébite et d'embolie pulmonaire. <u>1- Risque thrombo-embolique VEINEUX</u> L'utilisation de tout contraceptif estroprogestatif oral augmente le risque d'accident thrombo-embolique veineux par rapport à une non utilisation. Ce risque thrombo-embolique veineux est plus élevé pendant la première année d'utilisation, mais reste cependant inférieur au risque d'accident thrombo-embolique veineux survenant pendant la grossesse et estimé à 60 cas pour 100 000 grossesses.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde</u> 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. <u>STEDIRIL, comprimé enrobé et Thrombose</u> 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-

Dans 1 à 2 % des cas, ces accidents ~~ont une~~ évolution fatale.

~~Pour les pilules estroprogestatives contenant du lévonorgestrel et 30 µg d'éthinyl-estradiol, comme STEDIRIL, l'incidence des accidents thrombo-emboliques veineux est d'environ 20 cas pour 100 000 années-femmes d'utilisation.~~

Les facteurs de risque thrombo-emboliques veineux sont:

- ~~• L'obésité (indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m²).~~
- ~~• L'intervention chirurgicale, l'immobilisation prolongée, et le post-partum et l'interruption de grossesse du second trimestre:~~
~~En cas d'intervention chirurgicale prévue, il convient d'interrompre l'estroprogestatif un mois avant l'intervention et jusqu'au retour à une mobilité complète.~~
~~En cas d'immobilisation prolongée, le traitement sera également interrompu.~~
- ~~• Les thrombophilies acquises ou héréditaires:~~
~~En cas d'antécédents familiaux thrombo-emboliques veineux (ayant touché un ou plusieurs sujets de moins de 50 ans) il peut être utile, avant la prescription de la contraception estroprogestative, de rechercher une anomalie favorisant la thrombose veineuse.~~
- ~~• L'âge.~~
- ~~• La responsabilité des varices et des thrombophlébites superficielles dans le risque thrombo-embolique veineux n'est pas établie.~~

2- Risque thrombo-embolique ARTERIEL

~~Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation de contraceptifs estroprogestatifs oraux à une augmentation du risque thrombo-embolique artériel (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux incluant des accidents ischémiques transitoires).~~

~~Les données disponibles sur le risque d'infarctus du myocarde ne permettent pas de conclure à un risque différent entre les utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs de 2ème et de 3ème génération.~~

~~Le risque thrombo-embolique artériel associé à la prise de contraceptifs estroprogestatifs augmente avec l'âge et le tabagisme; il est donc recommandé aux femmes sous contraceptifs estroprogestatifs de ne pas fumer, en particulier les femmes de plus de 35 ans sous contraceptif estroprogestatif doivent cesser de fumer.~~

Les autres facteurs de risque thrombo-emboliques artériels sont:

- ~~• Certaines affections cardiovasculaires: HTA, coronaropathies, valvulopathies, troubles du rythme thrombogènes, diabète: qui constituent des contre-indications (voir rubrique 4.3), et les dyslipidémies.~~

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 rétinienes. 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,

- Migraines.
- L'âge: le risque thrombotique artériel augmentant avec l'âge; le rapport bénéfice/risque de cette contraception devra être réévalué individuellement à partir de 35 ans.
- Thrombophilie acquise ou héréditaire: antécédents familiaux connus (thrombose artérielle chez des sujets jeunes de la famille).
- L'obésité.

CANCERS GYNECOLOGIQUES

Une méta-analyse regroupant les données de 54 études internationales a mis en évidence une légère augmentation du risque de cancer du sein chez les utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs.

L'augmentation du risque ne semble pas dépendante de la durée d'utilisation. L'influence de facteurs de risque tels que la nulliparité et les antécédents familiaux de cancer du sein n'est pas établie. Cette augmentation est transitoire et disparaît 10 ans après l'arrêt de son utilisation.

La surveillance clinique plus régulière des femmes sous contraceptif estroprogestatif, permettant un diagnostic plus précoce, pourrait jouer un rôle important dans l'augmentation du nombre de cancers du sein diagnostiqués.

L'apparition de cancer du sein chez les femmes de moins de 40 ans étant rare, l'augmentation de cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de contraceptifs oraux estroprogestatifs actuelles ou récentes est faible par rapport au risque global d'apparition d'un cancer du sein durant la vie.

Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport aux cancers diagnostiqués chez les femmes n'en ayant jamais utilisé.

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs estroprogestatifs pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices au long cours. Cependant, la cause précise de ces pathologies n'est pas établie et le comportement sexuel ou d'autres facteurs comme le papilloma virus humain (HPV) pourraient être impliqués dans ces observations.

Les données publiées ne sont pas de nature à remettre en cause l'utilisation des contraceptifs estroprogestatifs dont les bénéfices apparaissent supérieurs aux risques éventuels.

Par ailleurs, la contraception estroprogestative diminue le risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre.

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 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.

✓

STEDIRIL, 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).

TUMEURS HEPATIQUES

~~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 les utilisatrices de contraceptifs oraux estroprogestatifs. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital.~~

~~L'apparition ou aggravation d'une cholestase lors de grossesse ou de prise de contraceptifs estroprogestatifs oraux a été rapportée, toutefois l'association avec les contraceptifs estroprogestatifs n'est pas prouvée. En cas de modification de façon aigue ou chronique de la fonction hépatique, un arrêt du traitement contraceptif sera nécessaire jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique.~~

MIGRAINES/CEPHALEES

~~La survenue ou l'exacerbation de migraine ou l'apparition de céphalées inhabituelles, récurrentes, persistantes ou sévères nécessitent un arrêt immédiat du traitement et une recherche de la cause (voir rubrique 4.3).~~

HYPERTENSION ARTERIELLE

~~Bien que rare, une augmentation de la pression artérielle a été rapportée chez les femmes sous contraceptifs oraux estroprogestatifs.~~

~~Chez les patientes ayant des antécédents d'hypertension artérielle ou ayant une hypertension artérielle liée à une pathologie (incluant certaines pathologies rénales), une autre méthode contraceptive devra être utilisée. En cas d'utilisation de contraceptifs estroprogestatifs oraux chez ces patientes, un suivi médical rapproché est recommandé et le contraceptif sera arrêté en cas d'augmentation significative de la pression artérielle.~~

AUTRES

~~• Un examen médical complet avec recherche des antécédents personnels et familiaux est nécessaire avant l'initiation du traitement. Il devra être répété~~

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

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

Autres pathologies

Hypertriglycémie

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

Hypertension artérielle

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

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

périodiquement en cours de traitement;

- Une attention particulière devra être portée
- aux femmes présentant une affection métabolique, telle que diabète non compliqué;
- chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux ou médicaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'une contraception estroprogestative (voir rubrique 4.3);
- Obésité (indice de masse corporelle = poids/taille² ≥30);
- Tumeurs bénignes du sein et dystrophies utérines (hyperplasie, fibrome);
- Hyperprolactinémie avec ou sans galactorrhée;
- Une surveillance attentive doit être exercée chez les patientes avec des antécédents ou présentant une pathologie connue pour être liée ou se détériorer avec la grossesse ou l'usage de contraceptifs: épilepsie, migraine, otosclérose, asthme, antécédents vasculaires familiaux, varices, herpes gestationis, calculs biliaires, LED, troubles cardiaques, rénaux ou hépatiques, dépression, hypertension artérielle, chorée, syndrome hémolytique et urémique.

Des métrorragies et des spotting peuvent apparaître, plus particulièrement pendant les premiers mois d'utilisation. Ils cessent en général spontanément et il n'y a pas lieu d'interrompre le traitement.

Si ces saignements persistent ou apparaissent pour la première fois après une utilisation prolongée, la recherche d'une éventuelle cause organique s'impose.

Des cas de dépression sous contraceptif oral estroprogestatif ont été rapportés. Les femmes sous contraceptifs oraux estroprogestatifs ayant des antécédents de dépression, doivent être étroitement surveillées.

En cas de melasme/chloasma apparu lors d'une grossesse ou sous contraceptifs oraux estroprogestatifs, il est recommandé d'éviter les expositions solaires pour réduire l'exacerbation de la maladie.

Les diarrhées et/ou vomissements peuvent diminuer l'absorption des contraceptifs oraux estroprogestatifs (voir rubrique 4.2).

Les femmes doivent être informées que les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne protègent pas des infections VIH ou des autres maladies sexuellement transmissibles.

Le COC 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 COC 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 COC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant un COC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un COC.

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 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'adulte 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

Liées aux excipients:

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

allergiques.

Examen médical/consultation médicale

Avant l'instauration ou la reprise d'STEDIRIL, 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/lipoprotéïniques, 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 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.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Les interactions entre l'éthinyloestradiol et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'éthinyloestradiol. La diminution des concentrations plasmatiques d'éthinyloestradiol peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et des irrégularités menstruelles et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif oral. <u>Associations déconseillées</u> + Inducteurs enzymatiques Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine, topiramate); rifabutine; rifampicine; griséofulvine, éventuellement millepertuis. Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur. pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive non hormonale. + Lamotrigine Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Risque de diminution de l'efficacité contraceptive due à une diminution du taux d'estrogène. 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 + Flunarizine Risque de galactorrhée par augmentation de la susceptibilité du tissu mammaire à la prolactine par la flunarizine. + La troléandomycine peut augmenter le risque de cholestase intra-hépatique lors de l'administration concomitante de contraceptifs oraux estroprogestatifs + Ritonavir Risque de diminution de l'efficacité contraceptive due à une diminution du taux d'estrogène. La prise concomitante d'autres médicaments doit être connue	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.. <u>Associations contre-indiquées</u> + 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). <u>Associations déconseillées</u> + Inducteurs enzymatiques Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine); 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 (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. + 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. + Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormona 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. + Pérampantel Pour des doses de pérampantel ≥ 12 mg/j : risque de diminution de l'efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique. <u>Associations nécessitant des précautions d'emploi</u> + 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. + Rufinamide Diminution modérée des concentrations d'éthinylestradiol. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique. <u>Associations à prendre en compte</u> + Etoricoxib Augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'etoricoxib.
4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse. En clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif des estrogènes administrés seuls ou en association, en début de grossesse. Par ailleurs, les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en	4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> STEDIRIL, 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

particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgéniques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents (comme celui présenté dans cette spécialité), nettement moins voire pas du tout androgéniques. En conséquence, la découverte d'une grossesse sous estroprogestatifs n'en justifie pas l'interruption. 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 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet. 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, voir rubrique 4.4. Les effets indésirables les plus fréquemment (> 10%) rapportés par les patientes durant les essais cliniques de phase III et durant le suivi du produit après commercialisation ont été les céphalées incluant les migraines, et les saignements/spottings. Autres effets indésirables rapportés au cours de l'utilisation de contraceptifs oraux estroprogestatifs	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 4.7. 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 COC. 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.																																	
<table><tr><th></th><th>Fréquent ≥1% et <10%</th><th>Peu fréquent ≥1% et <1%</th><th>Rare ≥0,01% et <0,1%</th><th>Très rare <0,1%</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Infections</td><td>Vaginite incluant candidose vaginale</td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		Fréquent ≥1% et <10%	Peu fréquent ≥1% et <1%	Rare ≥0,01% et <0,1%	Très rare <0,1%						Infections	Vaginite incluant candidose vaginale				<table><tr><th></th><th>Fréquent (≥1/100 et <1/10)</th><th>Peu fréquent (≥1/1000 et <1/100)</th><th>Rare (≥1/10000 et <1/1000)</th><th>Très rare (<1/10000)</th><th>Fréquence indéterminée</th></tr><tr><td>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</td><td></td><td></td><td></td><td>Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes (par exemple: hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique).</td><td></td></tr><tr><td>Infections et infestations</td><td>Vaginite incluant candidose vaginale</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		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)				Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes (par exemple: hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique).		Infections et infestations	Vaginite incluant candidose vaginale				
	Fréquent ≥1% et <10%	Peu fréquent ≥1% et <1%	Rare ≥0,01% et <0,1%	Très rare <0,1%																														
Infections	Vaginite incluant candidose vaginale																																	
	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)				Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes (par exemple: hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique).																														
Infections et infestations	Vaginite incluant candidose vaginale																																	

Troubles du système immunitaire			Réactions anaphylactiques avec de très rares cas d'urticaire, angioœdème, troubles circulatoire et respiratoire sévères.	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé.		Affections du système immunitaire			Réactions anaphylactiques avec de très rares cas d'urticaire, angioœdème, 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.	
Troubles 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.				
Troubles 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, thrombose vasculaire rétinienne	
						Affections vasculaires		Hypertension artérielle		Aggravation des varices	
Troubles de l'appareil digestif	Nausée, vomissement, douleur abdominale	Crampes abdominales, ballonnement		Pancréatite, adénome hépatique, carcinome hépatocellulaire		Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement, douleur abdominale	Crampes abdominales, ballonnement		Colite ischémique	Colite ischémique
Troubles hépatobiliaires			Ictère cholestatique	Lithiase biliaire, cholestase		Troubles hépatobiliaires			Ictère cholestatique	Lithiase biliaire, cholestase	
Troubles cutanés	Acné	Rashs, chloasma (melasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopécie	Erythème noueux	Erythème multiforme		Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Acné	Rashs, chloasma (melasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopécie	Erythème noueux	Erythème polymorphe	
Troubles rénal et urinaire				Syndrome hémolytique urémique		Affections du rein et des voies urinaires				Syndrome hémolytique urémique	
Appareil reproductif	Douleur et tension mammaires, sécrétion, dysménorrhée, modification des sécrétions vaginales et des règles					Affections des organes de reproduction et sein	Douleur et tension mammaires, sécrétion, dysménorrhée, modification des sécrétions vaginales et des règles				
Général	Rétention hydrique/œdème					Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique/œdème	Modification du poids (augmentation ou diminution)			

Autre	Modification du poids (augmentation ou diminution)	Hypertension artérielle, modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycémie		

Investigations		Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycémie, 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.

4.9. Surdosage

Des symptômes d'un surdosage par prise orale de contraceptif ont été rapportés chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 12 ans et moins. Les symptômes de surdosage peuvent se manifester par des nausées, des vomissements, une somnolence / fatigue, et des saignements vaginaux chez les jeunes filles. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

4.9. Surdosage

Des symptômes d'un surdosage par prise orale de contraceptif ont été rapportés chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 12 ans et moins. Les symptômes de surdosage peuvent se manifester par des nausées, des vomissements, une tension mammaire, un étourdissement, une douleur abdominale, une somnolence / fatigue, et des saignements vaginaux chez les jeunes filles. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.