ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IOA 2,5 mg/1,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés pelliculés actifs blancs : chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de nomégestrol acétate et 1,5 mg d'estradiol (sous forme d'hémihydrate).
Comprimés pelliculés placebo jaunes : ces comprimés ne contiennent pas de substance active.

Excipients à effet notoire:
Chaque comprimé pelliculé actif blanc contient 57,71 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé pelliculé placebo jaune contient 61,76 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).
Comprimés pelliculés actifs : blancs, ronds et portant l'inscription « ne » sur les deux faces.
Comprimés pelliculés placebo : jaunes, ronds et portant l'inscription « p » sur les deux faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire IOA 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 IOA en comparaison des autres CHC (contraceptifs hormonaux combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les comprimés doivent être pris quotidiennement pendant 28 jours consécutifs. Chaque boîte comprend d'abord 24 comprimés actifs blancs, suivis de 4 comprimés placebo jaunes. Une nouvelle boîte doit être entamée immédiatement après que la boîte précédente a été terminée, sans faire de pause et qu'une hémorragie de privation soit présente ou pas. L'hémorragie de privation commence habituellement 2-3 jours après la prise du dernier comprimé blanc et peut ne pas être terminée avant que la boîte suivante soit entamée. Voir « Contrôle du cycle » dans la rubrique 4.4.

Ce médicament n'est plus autorisé

Populations particulières

Insuffisance rénale
Bien qu'aucune donnée concernant les patientes en insuffisance rénale ne soit disponible, il est peu probable que cette affection ait une incidence sur l'élimination du nomégestrol acétate et de l'estradiol.

Insuffisance hépatique
Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. Le métabolisme des hormones stéroïdiennes pouvant être altéré chez les patientes atteintes d'une maladie grave du foie, l'utilisation de IOA n'est pas indiquée chez ces femmes tant que les valeurs des paramètres de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Voie orale.

Comment prendre IOA
Les comprimés doivent être pris chaque jour au même moment de la journée, indifféremment au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une boisson si nécessaire, dans l'ordre indiqué sur la plaquette. Des autocollants indiquant les 7 jours de la semaine sont fournis. La femme doit sélectionner l'autocollant commençant par le jour où elle débute la prise des comprimés et le coller sur la plaquette.

Comment commencer IOA
Si aucun contraceptif hormonal n'était utilisé précédemment (au cours du dernier mois)
La plaquette doit être entamée le 1er jour du cycle naturel (c.-à-d. le premier jour de ses règles). Dans ce cas, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

Si un contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou dispositif transdermique contraceptif) était utilisé précédemment
La femme doit commencer à prendre IOA de préférence le lendemain du dernier comprimé actif (dernier comprimé contenant les substances actives) du COC utilisé précédemment, et au plus tard le jour suivant la période normale sans comprimé ou avec comprimés placebo de son COC précédent. Si un anneau vaginal ou un dispositif transdermique contraceptif était utilisé, la femme doit commencer à prendre IOA de préférence le jour du retrait, et au plus tard le jour où un nouveau dispositif aurait dû être mis en place.

Si une méthode uniquement progestative (micropilule, implant, injection) ou un dispositif intra-utérin (DIU) à libération hormonale était utilisé précédemment
La femme peut arrêter la micropilule le jour de son choix et doit commencer à prendre IOA le lendemain. L'implant ou le DIU peut être retiré n'importe quel jour et IOA doit être commencé le jour du retrait. Si un contraceptif injectable était utilisé, IOA doit être commencé le jour où l'injection suivante aurait dû être effectuée. Dans tous ces cas, il doit être conseillé à la femme d'utiliser en complément une méthode contraceptive mécanique jusqu'à ce qu'elle ait pris les comprimés actifs blancs pendant 7 jours sans interruption.

Suite à une interruption de grossesse au cours du premier trimestre
La femme peut commencer le traitement immédiatement. Dans ce cas, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

Suite à un accouchement ou à une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre
Il doit être conseillé aux femmes de débuter le traitement 21 à 28 jours après l'accouchement ou l'interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus tardivement, elles devront recourir en complément à une méthode contraceptive mécanique jusqu'à la fin des 7 premiers jours de prise ininterrompue des comprimés actifs blancs. Cependant, si la patiente

Ce médicament n'est plus autorisé

a déjà eu des rapports sexuels, l'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant d'entamer le traitement estroprogestatif ou la femme doit attendre le retour de ses règles.
Concernant l'allaitement, voir la rubrique 4.6.

Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés

Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux oublis de comprimés actifs blancs :

S'il s'est écoulé moins de 12 heures depuis l'oubli d'un comprimé actif, la protection contraceptive n'est pas altérée. La femme doit alors prendre le comprimé dès qu'elle s'en aperçoit et continuer le traitement à l'heure habituelle.

S'il s'est écoulé plus de 12 heures depuis l'oubli du comprimé actif, la protection contraceptive peut être altérée. La conduite à tenir en cas d'oubli peut être définie d'après les deux règles de base suivantes :

- 7 jours de prise ininterrompue des comprimés actifs blancs sont nécessaires pour obtenir une inhibition adéquate de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.
- Plus le nombre de comprimés actifs blancs oubliés est élevé et plus les comprimés oubliés sont proches des 4 comprimés placebo jaunes, plus le risque de grossesse est important.

Jour 1-7
L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique de prendre deux comprimés simultanément. Elle poursuivra ensuite le traitement à l'heure habituelle. En outre, une méthode contraceptive mécanique doit être utilisée pendant les 7 jours suivants. Si la femme a eu des rapports sexuels au cours des 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.
Jour 8-17
L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique de prendre deux comprimés simultanément. Elle poursuivra ensuite le traitement à l'heure habituelle. Si la femme a correctement pris ses comprimés pendant les 7 jours précédant le comprimé oublié, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire. Si toutefois elle a oublié plus d'1 comprimé, il faut lui conseiller d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire pendant 7 jours.
Jour 18-24
Le risque de réduction de la fiabilité est plus élevé en raison de l'imminence de la phase des comprimés placebo jaunes. Cependant, il est encore possible d'éviter la réduction de la protection contraceptive en ajustant le calendrier de prise des comprimés. En suivant l'une des deux options suivantes, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire dès lors que la femme a correctement pris ses comprimés pendant les 7 jours précédant le comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, elle doit respecter la première de ces deux options et utiliser en plus une méthode contraceptive supplémentaire pendant les 7 jours suivants.

1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique de prendre deux comprimés simultanément. Elle poursuivra ensuite le traitement à l'heure habituelle jusqu'à épuisement des comprimés actifs. Les 4 comprimés placebo de la dernière rangée doivent être jetés. La plaquette suivante doit être entamée immédiatement. Il est peu probable que l'hémorragie de privation survienne avant la fin de la phase des comprimés actifs de la deuxième boîte mais des métrorragies ou « spottings » sont possibles pendant la prise des comprimés.
2. Il peut également être conseillé à la femme d'interrompre la prise des comprimés actifs de la plaquette en cours. Elle peut alors prendre directement les comprimés placebo de la dernière rangée pendant maximum 4 jours, y compris le jour de l'oubli du comprimé, puis continuer avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié plusieurs comprimés et ne présente pas ensuite d'hémorragie de privation lors de la prise des comprimés placebo, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Comprimés placebo jaunes oubliés
La protection contraceptive n'est pas altérée. Les comprimés jaunes situés sur la dernière (4ème) rangée de la plaquette peuvent être ignorés. Cependant, il est recommandé de jeter les comprimés oubliés afin d'éviter que la période sous placebo ne soit accidentellement prolongée.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple : des vomissements ou une diarrhée), l'absorption des substances actives peut être incomplète et des mesures contraceptives complémentaires sont nécessaires.
Si les vomissements surviennent dans les 3-4 heures après la prise d'un comprimé blanc, un autre comprimé doit être pris dès que possible. Ce comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise du comprimé. Si ce délai de 12 heures est dépassé, les conseils concernant l'oubli de comprimés, tels que fournis dans la rubrique 4.2 « Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés », doivent être suivis. Si la femme ne souhaite pas modifier son calendrier habituel de prise des comprimés, elle devra prendre le(s) comprimé(s) blanc(s) supplémentaires dans une autre boîte.

Comment décaler ou retarder les règles

Pour retarder ses règles, la femme doit commencer une nouvelle plaquette de IOA sans prendre les comprimés placebo jaunes de la plaquette en cours. Le prolongement peut être poursuivi aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin des comprimés actifs blancs de la nouvelle plaquette. La prise normale de IOA est ensuite recommencée une fois que les comprimés placebo jaunes de la deuxième plaquette ont été pris. Pendant cette phase de prolongation, la femme peut connaître des métrorragies ou des « spottings ».

Pour décaler l'arrivée de ses règles à un autre jour de la semaine, la femme peut écourter la phase de prise des comprimés placebo jaunes, jusqu'à un maximum de 4 jours. Plus l'intervalle est court, plus le risque de ne pas avoir d'hémorragie de privation et de connaître des métrorragies et des « spottings » pendant la plaquette suivante est élevé (exactement comme lorsque les règles sont retardées).

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Comme aucune donnée épidémiologique n'est à ce jour disponible pour les CHC contenant du 17β-estradiol, les contre-indications à l'utilisation des CHC contenant de l'éthinylestradiol sont jugées comme étant applicables à l'utilisation de IOA. Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois au cours du traitement par IOA, la prise du médicament doit être interrompue immédiatement :

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
  - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex., thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris mutation Leiden du facteur V), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4).
  - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4).
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
  - Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex., infarctus du myocarde) 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]).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
- Antécédents migraineux avec symptômes 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 grave tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires
    - hypertension artérielle sévère
    - dyslipoprotéinémie sévère
- Présence ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère.
- Présence ou antécédents d'affection hépatique sévère, si le bilan hépatique n'est pas revenu à la normale.
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes).
- Tumeurs malignes hormono-dépendantes (par exemple : des organes génitaux ou des seins) connues ou suspectées.
- Saignements vaginaux d'étiologie inconnue.
- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par IOA doit être discutée avec la patiente.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, l'opportunité d'interrompre l'utilisation d'IOA doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

- Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison des femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. On ne connait pas encore le niveau de risque de TEV de IOA par rapport à celui des CHC associés au risque le plus faible. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé aux CHC, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**
- Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et 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 sous-jacents qu'elle présente (voir ci-dessous).
- Les études épidémiologiques concernant les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux combinés faiblement dosés (< 50 µg d'éthinylestradiol) ont montré que, sur 10 000 femmes, environ 6 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an.
- On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6[1] développeront une TEV sur une période d'un an.
- On ignore encore à quel niveau se situe le risque de TEV associé aux CHC contenant de l'acétate de nomégestrol en association avec l'estradiol par rapport au risque associé aux CHC faiblement dosés (< 50 µg d'éthinylestradiol) contenant du lévonorgestrel.

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

Ce médicament n'est plus autorisé

- Le nombre de TEV par année associé aux CHC faiblement dosés (< 50 µg d'éthinylestradiol) est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.
- La TEV peut être fatale dans 1-2 % des cas.
- De façon extrêmement rare, des cas de thromboses ont été signalées 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 supplémentaires sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

IOA est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	**Commentaire**
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée(y compris les trajets aériens en avion > 4 heures) intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après 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 IOA n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue chez la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c. a-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme 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

Ce médicament n'est plus autorisé

- Il n'existe aucun consensus concernant le rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression de la 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 coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :
- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex., « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme les signes d'événements plus fréquents et moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).
Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.
Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent 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)
Les 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 lorsque des facteurs de risque sont présents (voir le tableau). IOA est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3).
Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associé à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfices/risques 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 âgées de plus de

Ce médicament n'est plus autorisé

	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 chez 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 et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

<u>Symptômes de TEA</u>

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

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

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent être notamment les suivants :

- 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.

<u>Tumeurs</u>

- Un risque accru de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans) a été signalé dans certaines études épidémiologiques, il n'est cependant pas établi dans quelle mesure cette augmentation du risque est liée à des facteurs confondants tels que le

Ce médicament n'est plus autorisé

comportement sexuel et d'autres facteurs comme le papilloma virus humain (PVH). Aucune donnée épidémiologique concernant le risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de IOA n'est disponible.

- Lors de l'utilisation de COC plus fortement dosés (50 µg d'éthinylestradiol), le risque de cancer de l'endomètre et des ovaires est réduit. La validité de cette observation dans le cas des COC contenant du 17β-estradiol reste à confirmer.
- Une méta-analyse portant sur 54 études épidémiologiques a noté une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes utilisant un COC. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans suivant l'arrêt du COC. Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, le surplus de cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices actuelles et récentes de COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à l'être à un stade clinique moins avancé que ceux diagnostiqués chez les non-utilisatrices. Le schéma d'augmentation du risque observé peut s'expliquer par un diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de COC, par les effets biologiques des COC ou par l'association des deux.
- Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie et, plus rarement encore, des tumeurs malignes du foie ont été signalées chez des utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Par conséquent, la possibilité d'une tumeur hépatique doit être envisagée lors du diagnostic différentiel si une douleur sévère dans la partie supérieure de l'abdomen, une augmentation du volume hépatique ou des signes d'hémorragie intra-abdominale sont observés chez une utilisatrice de COC.

Autres pathologies

- En cas d'hypertriglycéridémie chez la patiente ou dans sa famille, le risque de pancréatite peut être accru lors de l'utilisation de COC.
- Bien que de légères élévations de la pression artérielle aient été signalées chez de nombreuses utilisatrices de COC, les élévations cliniquement significatives sont rares. Un lien de causalité entre l'utilisation d'un COC et l'hypertension clinique n'a pas été établi. Si toutefois une hypertension durable et cliniquement significative apparaît lors de l'utilisation d'un COC, la prudence commandera au médecin de suspendre la prise des comprimés et de traiter l'hypertension. Si le médecin le juge raisonnable, le COC pourra être pris à nouveau une fois que les antihypertenseurs auront permis de ramener la pression artérielle à un niveau normal.
- L'apparition ou l'aggravation des affections suivantes a pu être observée lors de la grossesse tout comme lors de l'utilisation de COC, bien que la responsabilité des COC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit lié à une cholestase ; lithiase biliaire ; porphyrie ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome hémolytique et urémique ; chorée de Sydenham ; herpès gestationnel ; hypoacousie par otosclérose.
- Chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver des symptômes d'angiœdème.
- La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques, peut nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. L'arrêt du COC est également requis en cas de récidive d'un ictère cholestatique survenu initialement lors de la grossesse ou d'une prise antérieure de stéroïdes sexuels.
- Bien que les COC puissent avoir un effet sur l'insulino-résistance périphérique et la tolérance au glucose, rien n'indique qu'il soit nécessaire d'ajuster le traitement des personnes diabétiques utilisant un COC faiblement dosé (contenant < 0,05 mg d'éthinylestradiol). Il convient toutefois de surveiller étroitement les patientes diabétiques prenant un COC, en particulier pendant les premiers mois d'utilisation.
- Des cas d'aggravation de dépression, 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 doivent éviter les expositions au soleil et aux ultraviolets pendant la prise de COC.

Ce médicament n'est plus autorisé

- Les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par IOA, 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 IOA par rapport à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

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

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

Diminution de l'efficacité

L'efficacité des COC peut être réduite, par exemple en cas : d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux pendant la prise des comprimés actifs (voir rubrique 4.2) ou d'utilisation concomitante de médicaments (voir rubrique 4.5).

Contrôle du cycle

Avec tous les COC, des saignements irréguliers (« spottings " ou métrorragies) peuvent survenir, en particulier pendant les premiers mois d'utilisation. Par conséquent, l'évaluation de la régularité des saignements n'a de sens qu'après une période d'adaptation d'environ 3 cycles. Le pourcentage de femmes utilisant IOA et présentant des saignements intermenstruels à l'issue de cette période d'adaptation est de 15-20 %.

Si l'irrégularité des saignements persiste ou survient après des cycles réguliers, l'éventualité de causes non hormonales doit être envisagée et des examens diagnostiques adéquats sont indiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens pourront comporter un curetage.

La durée des hémorragies de privation chez les femmes utilisant IOA est de 3-4 jours en moyenne. Les utilisatrices de IOA peuvent également présenter une absence d'hémorragies de privation sans pour autant être enceintes. Dans des essais cliniques, l'absence d'hémorragies de privation est survenue dans 18 % à 32 % des cycles 1-12. Dans ces cas, l'absence d'hémorragies de privation n'a pas été associée à une survenue plus fréquente de métrorragies ou de « spottings » au cours des cycles suivants. 4,6 % des femmes n'ont pas eu d'hémorragies de privation au cours des trois premiers cycles d'utilisation et la survenue d'absence d'hémorragies de privation au cours des cycles suivants a été fréquente dans ce sous-groupe, allant de 76 % à 87 % des femmes. 28 % des femmes ont présenté une absence d'hémorragies de privation au cours d'au moins l'un des cycles 2, 3 et 4, associée à une survenue plus fréquente d'absence d'hémorragies de privation au cours des cycles suivants, allant de 51 % à 62 %.

Si les hémorragies de privation ne se produisent pas et si IOA a été pris conformément aux instructions décrites dans la rubrique 4.2, il est improbable que la femme soit enceinte. Cependant, si IOA n'a pas été pris comme indiqué ou si deux hémorragies de privation consécutives sont manquantes, la possibilité d'une grossesse doit être exclue avant de poursuivre l'utilisation de IOA.

Ce médicament n'est plus autorisé

Population pédiatrique
On ignore si la quantité d'estradiol présente dans IOA est suffisante pour maintenir des niveaux appropriés d'estradiol chez les adolescentes, en particulier pour l'acquisition de la masse osseuse (voir rubrique 5.2).

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

Interactions

Influence des autres médicaments sur IOA
Les interactions entre les contraceptifs oraux et des médicaments inducteurs d'enzymes peuvent entraîner des métrorragies ou même un échec de la contraception.

Parmi les exemples de substances actives inductrices des enzymes hépatiques et donc susceptibles d'entraîner une clairance accrue des hormones sexuelles, il convient de citer : la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone, le bosentan, la carbamazépine, la rifampicine ainsi que les médicaments ou préparations à base de plantes contenant du millepertuis et, dans une moindre mesure, l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate et la griséofulvine. Les inhibiteurs de la protéase du VIH ayant un potentiel d'induction (par exemple, ritonavir et nelfinavir) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par exemple, névirapine et éfavirenz) peuvent également agir sur le métabolisme hépatique.
En cas de traitement par des inducteurs des enzymes hépatiques, une méthode contraceptive mécanique doit être utilisée pendant la durée de l'administration du médicament concomitant et jusqu'à 28 jours après l'arrêt de ce traitement. En cas de traitement à long terme par des inducteurs des enzymes hépatiques, une autre méthode de contraception doit être envisagée.

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec IOA, mais deux études utilisant respectivement la rifampicine et le kétoconazole ont été menées avec l'association nomégestrol acétate / estradiol plus fortement dosée (nomégestrol acétate 3,75 mg + estradiol 1,5 mg) chez des femmes ménopausées. La co-administration de rifampicine diminue l'$ASC_{0-\infty}$ du nomégestrol acétate de 95 % et augmente l'$ASC_{0-tlast}$ de l'estradiol de 25 %. La co-administration de kétoconazole (200 mg en dose unique) ne modifie pas le métabolisme de l'estradiol malgré l'observation d'élévations du pic de concentration (85 %) et de l'$ASC_{0-\infty}$ (115 %) du nomégestrol acétate, non significatives d'un point de vue clinique. Des conclusions semblables devraient être observées chez les femmes en âge de procréer.

Influence de IOA sur les autres médicaments
Les contraceptifs oraux peuvent altérer la métabolisation de certains autres médicaments. Il convient d'être particulièrement vigilant vis-à-vis des interactions avec la lamotrigine.

Analyses de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certaines analyses de laboratoire, notamment les paramètres biochimiques d'évaluation des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénale et rénale, les taux plasmatiques des protéines (porteuses), par exemple la transcortine et les fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de coagulation et de fibrinolyse. Les modifications demeurent généralement dans les limites de la normale.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
L'utilisation de IOA n'est pas indiquée pendant la grossesse.

Ce médicament n'est plus autorisé

Si une grossesse survient sous IOA, la prise doit être interrompue. La majorité des études épidémiologiques n'a pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales lorsque les mères avaient utilisé des COC contenant de l'éthinylestradiol avant la grossesse, ni d'effet tératogène lorsque des COC contenant de l'éthinylestradiol avaient été pris par erreur en début de grossesse.

Les données cliniques sur l'utilisation du produit au cours d'un nombre limité de grossesses n'ont apparemment révélé aucun effet délétère de IOA sur le fœtus ou le nouveau-né.

Dans des études effectuées sur l'animal, une toxicité pour la reproduction a été observée avec l'association nomégestrol acétate / estradiol (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique).

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

Allaitement
Les stéroïdes contraceptifs et/ou leurs métabolites pourraient être excrétés en petites quantités dans le lait mais rien ne permet d'établir que ceci aurait des effets délétères sur la santé du nourrisson.

Les COC peuvent avoir des effets sur l'allaitement dans la mesure où ils pourraient réduire la quantité de lait maternel et en modifier la composition. L'utilisation de COC n'est donc pas recommandée chez la mère allaitante jusqu'au sevrage complet de l'enfant et une méthode de contraception alternative doit être proposée aux femmes qui souhaitent allaiter.

Fertilité
IOA est indiqué pour prévenir la grossesse. Pour des informations sur le retour de la fertilité, voir rubrique 5.1

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés avec IOA. Cependant, aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé chez les utilisatrices de COC.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Six essais cliniques multicentriques d'une durée allant jusqu'à un an ont été utilisés pour évaluer la sécurité d'emploi de IOA. Au total, 3 434 femmes, âgées de 18 à 50 ans, ont été recrutées et traitées sur un total de 33 828 cycles.

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables
Les effets indésirables possiblement liés à IOA qui ont été signalés dans les essais cliniques ou dans le cadre de la pharmacovigilance sont énumérés dans le tableau ci-dessous.
Tous les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) et rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000).

Ce médicament n'est plus autorisé

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable (terminologie MedDRA)[1]			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition			augmentation de l'appétit, rétention hydrique	réduction de l'appétit
Affections psychiatriques		baisse de la libido, dépression/humeur dépressive, troubles de l'humeur		augmentation de la libido
Affections du système nerveux		céphalées, migraine		accident cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, troubles de l'attention
Affections oculaires				intolérance aux lentilles de contact/sécheresse oculaire
Affections vasculaires			bouffées vasomotrices	thrombo-embolie veineuse
Affections gastro-intestinales		nausées	distension abdominale	sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires				cholélithiase, cholécystite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	acné		hyperhidrose, alopécie, prurit, sécheresse cutanée, séborrhée	chloasma, hypertrichose
Affections musculo-squelettiques et systémiques			sensation de lourdeur	
Affections des organes de reproduction et du sein	hémorragies de privation anormales	métrorragie, ménorragie, douleur mammaire, douleur pelvienne	hypoménorrhée, gonflement des seins, galactorrhée, spasmes utérins, syndrome prémenstruel, tuméfaction mammaire, dyspareunie, sécheresse vulvo-vaginale	odeur vaginale, inconfort vulvo-vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			irritabilité, œdème	faim
Investigations		prise de poids	élévation des enzymes hépatiques	

[1] Le terme MedDRA le plus approprié pour décrire chaque réaction indésirable est utilisé. Les troubles synonymiques ou affections liées ne sont pas répertoriés mais doivent être également pris en compte.

En plus des réactions indésirables mentionnées ci-dessus, des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez les utilisatrices de IOA (fréquence indéterminée).

Ce médicament n'est plus autorisé

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Des doses multiples allant jusqu'à cinq fois la dose quotidienne de IOA et des doses uniques allant jusqu'à 40 fois la dose quotidienne de nomégestrol acétate seul ont été utilisées chez des femmes sans qu'apparaissent de problèmes de sécurité. D'après l'expérience générale de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés, les symptômes pouvant survenir sont les nausées, les vomissements et, chez la petite fille, de légers saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote particulier ; le traitement sera purement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, progestatifs et estrogènes, associations à dose fixe, code ATC : G03AA14.

Le nomégestrol acétate est un progestatif hautement sélectif issu de l'hormone stéroïde (progestérone) naturellement présente. Le nomégestrol acétate présente une forte affinité pour les récepteurs de la progestérone humaine et exerce une activité anti-gonadotrope, une activité anti-estrogénique médiée par les récepteurs de la progestérone, une activité anti-androgénique modérée, et est dépourvu de toute activité estrogénique, androgénique, glucocorticoïde ou minéralocorticoïde.

L'estrogène contenu dans IOA est le 17β-estradiol, un estrogène naturel identique au 17β-estradiol endogène humain.

L'effet contraceptif de IOA s'appuie sur les interactions entre divers facteurs, dont les plus importants sont l'inhibition de l'ovulation et la modification des sécrétions cervicales.

Lors de deux essais cliniques comparatifs, randomisés, ouverts, pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi du médicament, plus de 3 200 femmes ont été traitées par IOA pendant une durée allant jusqu'à 13 cycles consécutifs et plus de 1 000 femmes par une association de drospirénone 3 mg et d'éthinylestradiol 30 µg (schéma 21/7).
Dans le groupe IOA, l'acné a été rapportée par 15,4 % des femmes (contre 7,9 % dans le groupe témoin), la prise de poids par 8,6 % des femmes (contre 5,7 % dans le groupe témoin) et des hémorragies de privation anormales (principalement absence d'hémorragies de privation) par 10,5 % des femmes (contre 0,5 % dans le groupe témoin).

Dans un essai clinique réalisé avec IOA au sein de l'Union européenne, les indices de Pearl suivants ont été calculés pour la classe d'âge de 18 à 35 ans :

Échec de la méthode : 0,40 (limite supérieure de l'IC à 95 % : 1,03)
Échec de la méthode et échec de l'utilisatrice : 0,38 (limite supérieure de l'IC à 95 % : 0,97)

Dans un essai clinique réalisé avec IOA aux États-Unis, les indices de Pearl suivants ont été calculés pour la classe d'âge de 18 à 35 ans :

Échec de la méthode : 1,22 (limite supérieure de l'IC à 95 % : 2,18)
Échec de la méthode et échec de l'utilisatrice : 1,16 (limite supérieure de l'IC à 95 % : 2,08)

Dans un essai clinique randomisé ouvert, 32 femmes ont été traitées pendant 6 cycles avec IOA.

Ce médicament n'est plus autorisé

Un retour de l'ovulation dans les 28 jours suivants la dernière prise de comprimé a été observée chez 79 % des femmes après l'arrêt de IOA.

L'état histologique de l'endomètre a été examiné dans un sous-groupe de patientes (n = 32) lors d'un essai clinique, après 13 cycles de traitement. Aucune anomalie n'a été notée.

Population pédiatrique
Il n'existe aucune donnée sur l'efficacité et la sécurité chez les adolescentes âgées de moins de 18 ans. Les données disponibles sur les propriétés pharmacocinétiques sont présentées dans la rubrique 5.2.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Nomégestrol acétate

Absorption
Le nomégestrol acétate administré par voie orale est rapidement absorbé.
Des concentrations plasmatiques maximales de nomégestrol acétate d'environ 7 ng/ml sont atteintes 2 h après une administration unique. La biodisponibilité absolue du nomégestrol acétate après une administration unique est de 63 %. Aucun effet cliniquement significatif des aliments sur la biodisponibilité du nomégestrol acétate n'a été observé.

Distribution
Le nomégestrol acétate se lie massivement à l'albumine (97-98 %) mais ne se lie pas à la SHBG (protéine de transport des hormones sexuelles) ou à la CBG (transcortine). Le volume de distribution apparent du nomégestrol acétate à l'équilibre est de 1 645 ± 576 l.

Biotransformation
Le nomégestrol acétate est métabolisé par les enzymes hépatiques du cytochrome P450, principalement les CYP3A4 et CYP3A5 avec une participation possible des CYP2C19 et CYP2C8, produisant plusieurs métabolites hydroxylés inactifs. Le nomégestrol acétate et ses métabolites hydroxylés subissent une métabolisation de phase 2 massive, formant alors des composés conjugués au glucuronide et au sulfate. La clairance apparente à l'équilibre est de 26 l/h.

Élimination
La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est de 46 h (intervalle : 28-83 h) à l'équilibre. La demi-vie d'élimination des métabolites n'a pas été déterminée.
Le nomégestrol acétate est excrété dans les urines et les selles. Environ 80 % de la dose sont excrétés dans les urines et les selles en l'espace de 4 jours. L'excrétion du nomégestrol acétate a été pratiquement totale au bout de 10 jours et les quantités excrétées ont été plus importantes dans les selles que dans les urines.

Linéarité
Une linéarité des propriétés en fonction de la dose a été observée sur la plage 0,625-5 mg (évaluation effectuée chez des femmes fertiles et post-ménopausées).

Stabilisation (point d'équilibre)
Les propriétés pharmacocinétiques du nomégestrol acétate ne sont pas influencées par la SHBG. L'équilibre est atteint au bout de 5 jours. Des concentrations plasmatiques maximales de nomégestrol acétate d'environ 12 ng/ml sont atteintes 1,5 h après l'administration. Les concentrations plasmatiques moyennes à l'équilibre sont de 4 ng/ml.

Interactions médicamenteuses
In vitro, le nomégestrol acétate n'entraîne aucune induction ou inhibition notable des enzymes du cytochrome P450 et ne produit aucune interaction cliniquement significative avec la protéine de transport P-gp.

Ce médicament n'est plus autorisé

Estradiol

Absorption
L'estradiol est soumis à un effet de premier passage important après administration orale. La biodisponibilité absolue de la substance est d'environ 1 %. Aucun effet cliniquement significatif des aliments sur la biodisponibilité de l'estradiol n'a été observé.

Distribution
La distribution de l'estradiol exogène est similaire à celle de l'estradiol endogène. Les estrogènes sont largement distribués dans l'organisme et sont généralement retrouvés en plus forte concentration dans les organes cibles des hormones sexuelles. L'estradiol circule dans le sang lié à la SHBG (37 %) et à l'albumine (61 %), tandis que seuls 1-2 % environ sont présents sous forme non liée.

Biotransformation
L'estradiol oral exogène est massivement métabolisé. Le métabolisme de l'estradiol exogène est similaire à celui de l'estradiol endogène. L'estradiol est rapidement transformé dans les intestins et dans le foie pour former plusieurs métabolites, dont le principal est l'estrone, lesquels sont ensuite conjugués et soumis au cycle entéro-hépatique. Un équilibre dynamique est instauré entre l'estradiol, l'estrone et l'estrone-sulfate en raison de l'activité de diverses enzymes, notamment les estradiol sulfate -déshydrogénases, les sulfotransférases et les aryl-sulfatases. L'oxydation de l'estrone et de l'estradiol fait intervenir les enzymes du cytochrome P450, principalement le CYP1A2, le CYP1A2 extra-hépatique, le CYP3A4, le CYP3A5, ainsi que le CYP1B1 et le CYP2C9.

Élimination
L'estradiol est rapidement éliminé de la circulation. En raison de la métabolisation et du cycle entéro-hépatique, une importante réserve d'estrogènes sous forme de sulfates et de glucuronides est présente. Il en résulte une demi-vie d'élimination de l'estradiol fortement variable corrigée en fonction des valeurs de départ, estimée à 3,6 ± 1,5 h après administration intraveineuse.

Stabilisation (point d'équilibre)
La concentration sérique maximale de l'estradiol est d'environ 90 pg/ml, elle est atteinte 6 h après administration. La concentration sérique moyenne de l'estradiol est de 50 pg/ml, ce qui correspond au niveau observé lors des phases initiale et finale du cycle menstruel de la femme.

Populations particulières

Population pédiatrique
Les propriétés pharmacocinétiques du nomégestrol acétate (objectif principal) après une administration unique de IOA étaient similaires chez des adolescentes en post-ménarche et chez des femmes adultes, en bonne santé. Toutefois, après administration orale unique, pour l'estradiol (objectif secondaire), l'exposition était inférieure de 36 % chez les adolescentes par rapport aux sujets adultes. La pertinence clinique de ce résultat n'est pas connue.

Effets de l'insuffisance rénale
Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets des atteintes rénales sur les propriétés pharmacocinétiques de IOA.

Effets de l'insuffisance hépatique
Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets des atteintes hépatiques sur les propriétés pharmacocinétiques de IOA. Cependant, les hormones stéroïdiennes pourraient être mal métabolisées chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique.

Groupes ethniques
Aucune étude formelle n'a été réalisée pour évaluer les propriétés pharmacocinétiques du produit chez les différents groupes ethniques.

Ce médicament n'est plus autorisé

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicologie en administration répétée avec l'estradiol, le nomégestrol acétate ou l'association des deux ont indiqué des effets estrogéniques et gestagènes prévisibles.
Des études de toxicité pour la reproduction conduites avec l'association des deux ont indiqué une foetotoxicité cohérente avec l'exposition à l'estradiol.
Aucune étude de génotoxicité et de carcinogénicité n'a été réalisée avec l'association des deux. Le nomégestrol acétate n'est pas génotoxique.
Il convient cependant de garder à l'esprit que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et de certaines tumeurs hormono-dépendants.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé (comprimés pelliculés actifs blancs et placebo jaunes)
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E460)
Crospovidone (E1201)
Talc (E553b)
Stéarate de magnésium (E572)
Silice colloïdale anhydre

Enrobage du comprimé (comprimés pelliculés actifs blancs)
Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc (E553b)

Enrobage du comprimé (comprimés pelliculés placebo jaunes)
Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/aluminium contenant 28 comprimés pelliculés (24 comprimés pelliculés blancs et 4 comprimés pelliculés jaunes).
Présentations : 28 et 84 comprimés pelliculés.

Ce médicament n'est plus autorisé

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Les comprimés de COC (y compris les comprimés de IOA) non utilisés ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou dans le réseau d'assainissement municipal. Les composants hormonaux actifs présents dans les comprimés peuvent avoir des effets nocifs sur le milieu aquatique. Les comprimés doivent être rapportés dans une pharmacie ou bien éliminés de façon sécuritaire, conformément à la réglementation en vigueur. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

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

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/689/001
EU/1/11/689/002

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

Date de première autorisation: 16 novembre 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Organon (Ireland) Ltd.
Drynam Road,
Swords,
Co. Dublin
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

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

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

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

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

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Ce médicament n'est plus autorisé

Description	Date
Une étude prospective observationnelle visant à évaluer en particulier le risque d'événements thromboemboliques veineux (ETV) et artériels (ETA) chez les utilisatrices de nomégestrol/estradiol par comparaison avec le risque d'ETV chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel. Soumission du rapport d'étude final	31 octobre 2017

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IOA 2,5 mg/1,5 mg comprimés pelliculés
Nomégestrol acétate /estradiol

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé actif blanc contient 2,5 mg de nomégestrol acétate et 1,5 mg d'estradiol (sous forme d'hémihydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ce médicament n'est plus autorisé

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

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/689/001 28 comprimés pelliculés
EU/1/11/689/002 84 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ioa

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IOA 2,5 mg/1,5 mg comprimés
Nomégestrol acétate/estradiol

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

MSD

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

[Mention figurant dans l'encadré prévu pour le placement de l'étiquette indiquant les jours de la semaine :] *Placez l'autocollant journalier*
[Numérotation des jours correspondant à chaque comprimé :] Début, 2, … 28
[Flèches indiquant l'ordre de prise des comprimés :] →

Ce médicament n'est plus autorisé

FEUILLE D'ETIQUETTES INDIQUANT LES JOURS DE LA SEMAINE, COMPRENANT LES AUTOCOLLANTS FOURNIE AVEC LA NOTICE

Planche d'autocollants journaliers
Choisissez l'autocollant journalier correspondant au jour de la prise du premier comprimé.
Placez l'autocollant sur la plaquette sur les mots « Placez l'autocollant journalier ici ».

DIM LUN MAR MER JEU VEN SAM
LUN MAR MER JEU VEN SAM DIM
MAR MER JEU VEN SAM DIM LUN
MER JEU VEN SAM DIM LUN MAR
JEU VEN SAM DIM LUN MAR MER
VEN SAM DIM LUN MAR MER JEU
SAM DIM LUN MAR MER JEU VEN

[Deuxième feuille d'étiquettes indiquant les jours de la semaine pour la boîte de 3 plaquettes, en deux exemplaires :]

DIM LUN MAR MER JEU VEN SAM
LUN MAR MER JEU VEN SAM DIM
MAR MER JEU VEN SAM DIM LUN
MER JEU VEN SAM DIM LUN MAR
JEU VEN SAM DIM LUN MAR MER
VEN SAM DIM LUN MAR MER JEU
SAM DIM LUN MAR MER JEU VEN

[Devant les étiquettes indiquant les jours de la semaine prévues pour la deuxième plaquette :]
Plaquette 2
[Devant les étiquettes indiquant les jours de la semaine prévues pour la troisième plaquette :]
Plaquette 3

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information de l'utilisateur

IOA 2,5 mg/1,5 mg comprimés pelliculés
Nomégestrol acétate / estradiol

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

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

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que IOA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IOA
   - Dans quels cas vous ne devez jamais utiliser IOA
   - Dans quels cas devez-vous faire attention avec IOA
   - Dans quels cas devez-vous contacter votre médecin
     - Caillots sanguins
     - Cancer
     - Analyses de laboratoire
   - Enfants et adolescents
   - Autres médicaments et IOA
   - Grossesse et allaitement
   - Conduite de véhicules et utilisation de machines
   - IOA contient du lactose
3. Comment utiliser IOA
   - Quand et comment prendre les comprimés
     - Pour commencer votre première boîte de IOA
   - Si vous avez pris plus de IOA que vous n'auriez dû (surdosage)
   - Si vous oubliez de prendre IOA
   - Si vous avez vomi ou eu une diarrhée sévère
   - Si vous souhaitez retarder vos règles
   - Si vous souhaitez modifier le jour d'arrivée de vos règles
   - Si vous avez des saignements inattendus
   - Si vous n'avez pas eu vos règles à une ou plusieurs reprise(s)
   - Si vous arrêtez de prendre IOA

Ce médicament n'est plus autorisé

4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver IOA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que IOA et dans quel cas est-il utilisé ?

IOA est une pilule contraceptive utilisée pour éviter une grossesse.

- Les 24 comprimés pelliculés blancs sont tous des comprimés actifs contenant deux hormones féminines différentes en faibles quantités. Il s'agit du nomégestrol acétate (un progestatif) et de l'estradiol (un estrogène).
- Les 4 comprimés jaunes sont des comprimés inactifs qui ne contiennent aucune hormone et sont appelés des comprimés placebo.
- Les comprimés contraceptifs contenant deux hormones différentes, comme IOA, sont appelés « pilules estroprogestatives » ou « pilules combinées ».
- L'estradiol, l'estrogène contenu dans IOA, est identique à l'hormone produite par vos ovaires au cours de votre cycle menstruel.
- Le nomégestrol acétate, le progestatif contenu dans IOA, est un dérivé de la progestérone, hormone produite par vos ovaires au cours de votre cycle menstruel.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IOA ?

Remarques générales

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

Avant de commencer à prendre IOA, votre médecin vous posera quelques questions sur vos antécédents médicaux et ceux de vos proches parents. Il mesurera également votre tension artérielle et, selon le cas, pourra également procéder à d'autres examens.

Dans cette notice, plusieurs situations imposant d'arrêter de prendre la pilule ou pouvant en réduire la fiabilité sont décrites. Si vous vous trouviez dans l'une de ces situations, vous devriez vous abstenir de tout rapport sexuel ou recourir à d'autres méthodes de contraception non hormonales, comme un préservatif ou une autre contraception mécanique. N'utilisez pas les méthodes basées sur le calendrier ou la température. Ces méthodes risquent de ne pas être fiables car la pilule modifie l'évolution normale de la température et de la glaire cervicale au cours du cycle menstruel.

IOA, comme les autres contraceptifs hormonaux, ne protège pas contre l'infection par le VIH (SIDA) ou toute autre maladie sexuellement transmissible.

Dans quels cas vous ne devez jamais utiliser IOA
Vous ne devez pas utiliser IOA si vous êtes dans l'une des situations listées ci-dessous. Si tel est le cas, vous devez en informer votre médecin. Votre médecin discutera avec vous des autres formes de contraception qui seraient plus adaptées.

- si vous avez (ou avez déjà eu) un caillot dans un vaisseau sanguin d'une jambe (thrombose veineuse profonde [TVP]), d'un poumon (embolie pulmonaire [EP]) ou d'autres organes ;
- si vous vous savez atteinte d'un trouble affectant la coagulation sanguine – par exemple, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, un déficit en antithrombine III, une mutation du facteur V de Leiden ou la présence d'anticorps anti-phospholipides ;

Ce médicament n'est plus autorisé

- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une longue durée (voir la rubrique « Caillots sanguins ») ;
- si vous avez eu un jour une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral ;
- si vous avez (ou avez eu un jour) une angine de poitrine (une maladie provoquant des douleurs intenses dans la poitrine et pouvant être le signe précurseur d'une crise cardiaque) ou un accident ischémique transitoire (AIT) (symptômes temporaires d'AVC) ;
- si vous avez l'une des maladies suivantes pouvant augmenter le risque de caillots sanguins dans vos artères :
  - un diabète sévère avec atteinte des vaisseaux sanguins,
  - une pression artérielle très élevée,
  - des taux très élevés de graisses dans le sang (cholestérol ou triglycérides),
  - une maladie appelée hyperhomocystéinémie ;
- si vous avez (ou avez eu un jour) un type de migraine appelé « migraine avec aura » ;
- si vous avez (avez eu) une inflammation du pancréas (pancréatite) associée à des taux de graisses élevés dans le sang ;
- si vous avez (avez eu) une maladie du foie sévère et que votre foie n'a pas encore retrouvé un fonctionnement normal ;
- si vous avez (avez eu) une tumeur du foie bénigne ou maligne ;
- si vous avez (avez eu) ou pourriez avoir un cancer du sein ou des organes génitaux ;
- si vous présentez des saignements vaginaux inexpliqués.
- si vous êtes allergique à l'estradiol ou au nomégestrol acétate, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

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

Dans quels cas devez-vous faire attention avec IOA

Dans quels cas devez-vous contacter votre médecin ?

Consultez un médecin de toute urgence

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

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

- si vous remarquez des changements de votre état de santé, en particulier ceux en rapport avec les situations décrites dans cette notice (reportez-vous également à la rubrique 2, « Dans quels cas vous ne devez jamais utiliser IOA » ; pensez également aux changements de l'état de santé de vos proches parents) ;
- si vous sentez une grosseur dans un sein ;
- si vous présentez les symptômes d'un angiœdème de Quincke, tels qu'un gonflement du visage, de la langue et/ou de la gorge, et/ou des difficultés à déglutir ou un urticaire accompagné de difficultés à respirer ;
- si vous allez utiliser d'autres médicaments (reportez-vous également à la rubrique 2, « Autres médicaments et IOA ») ;
- si vous devez être immobilisée ou opérée (parlez-en à votre médecin au moins quatre semaines à l'avance) ;
- si vous présentez des saignements vaginaux abondants inhabituels ;
- si vous avez oublié de prendre deux comprimés ou plus pendant la première semaine de la plaquette et que vous avez eu des rapports sexuels au cours des sept jours précédents (reportez-vous également à la rubrique 3, « Si vous oubliez de prendre IOA ») ;

Ce médicament n'est plus autorisé

- si avez une diarrhée sévère ;
- si vos règles ne sont pas arrivées et que vous suspectez que vous pourriez être enceinte (n'entamez pas la plaquette suivante tant que votre médecin ne vous a pas indiqué de le faire ; reportez-vous également à la rubrique 3, « Si vous n'avez pas eu vos règles à une ou plusieurs reprise(s) »).

Si vous êtes dans l'une des situations suivantes, informez-en votre médecin.
Si le problème apparaît ou s'aggrave pendant l'utilisation de IOA, vous devez également en informer votre médecin :

- si vous avez un angiœdème héréditaire. Consultez votre médecin immédiatement si vous présentez les symptômes d'un angiœdème de Quincke, tels qu'un gonflement du visage, de la langue et/ou de la gorge, et/ou des difficultés à déglutir ou une urticaire accompagnée de difficultés à respirer. Les produits contenant des estrogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'un angiœdème ;
- si l'un de vos proches a ou a eu un cancer du sein ;
- si vous souffrez d'épilepsie (reportez-vous à la rubrique 2, « Autres médicaments et IOA ») ;
- si vous avez une maladie du foie (par exemple, une jaunisse) ou de la vésicule biliaire (par exemple, des calculs biliaires) ;
- si vous souffrez de diabète ;
- si vous souffrez de dépression ;
- si vous être atteinte de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique (maladies inflammatoires chroniques des intestins) ;
- si vous avez un lupus érythémateux disséminé (LED) (une maladie qui affecte vos défenses naturelles) ;
- si vous avez un syndrome hémolytique et urémique (SHU) (un trouble de la coagulation sanguine qui entraîne une défaillance des reins) ;
- si vous êtes atteinte de drépanocytose (maladie héréditaire qui touche les globules rouges) ;
- si vous présentez des taux élevés de graisses dans le sang (hypertriglycéridémie) ou des antécédents familiaux de ce trouble. L'hypertriglycéridémie a été associée à une augmentation du risque de pancréatite (inflammation du pancréas) ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une durée prolongée (reportez-vous à la rubrique 2, « Caillots sanguins ») ;
- si vous venez juste d'accoucher, vous êtes exposée à un risque accru de caillots sanguins. Vous devez demander à votre médecin combien de temps après l'accouchement vous pouvez commencer à prendre IOA.
- si vous avez une inflammation des veines situées sous la peau (thrombophlébite superficielle) ;
- si vous avez des varices.
- si vous avez une maladie qui est apparue pour la première fois ou s'est aggravée pendant une grossesse ou une utilisation antérieure d'hormones sexuelles (par exemple, perte d'audition, porphyrie [maladie du sang], herpès gestationnel [éruption cutanée accompagnée de vésicules survenant pendant la grossesse], chorée de Sydenham [maladie des nerfs se manifestant par des mouvements brusques du corps](reportez-vous à la rubrique 2, « Dans quels cas devez-vous contacter votre médecin ») ;
- si vous avez (ou avez eu un jour) un chloasma (taches de pigmentation brunes/jaunâtres, communément appelées « masque de grossesse », particulièrement sur le visage). Si tel est votre cas, évitez de trop vous exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets.

CAILLOTS SANGUINS

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Les caillots sanguins peuvent se former :

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

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

COMMENT RECONNAÎTRE UN CAILLOT SANGUIN

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

Présentez-vous l'un de ces signes ?	Il peut éventuellement s'agir de :

• gonflement d'une jambe ou le long d'une veine de la jambe ou du pied, en particulier s'il s'accompagne de :
  • douleur ou sensibilité dans la jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche
  • chaleur dans la jambe affectée
  • changement de couleur de la peau de la jambe, devenant p. ex. pâle, rouge ou bleue
	Thrombose veineuse profonde

• apparition soudaine d'un essoufflement ou d'une respiration rapide ; • toux soudaine sans cause apparente, avec parfois des crachats de sang ; • douleur aiguë dans la poitrine, qui peut s'accentuer en cas de respiration profonde ; • étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ; • battements de cœur rapides ou irréguliers ; • douleur intense dans l'estomac En cas de doute, consultez un médecin car certains de ces symptômes, comme la toux ou l'essoufflement, peuvent être pris à tort pour les signes d'une maladie moins sévère telle qu'une infection respiratoire (un simple rhume, p. ex.).	Embolie pulmonaire
Symptômes apparaissant le plus souvent dans un seul œil : • perte immédiate de la vision ou • vision trouble sans douleur pouvant évoluer vers une perte de la vision	Thrombose veineuse rétinienne (caillot sanguin dans l'œil)
• douleur, gêne, pression, lourdeur dans la poitrine ; • sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou le sternum ; • sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ; • sensation de gêne dans le haut du corps irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras et l'estomac ; • transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ; • faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ; • battements de cœur rapides ou irréguliers	Crise cardiaque

Ce médicament n'est plus autorisé

• apparition soudaine d'une faiblesse ou d'un engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ; • apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ; • apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ; • apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ; • maux de tête soudains, sévères ou prolongés, sans cause connue ; • perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive. Parfois, les symptômes de l'AVC peuvent être de courte durée, avec un rétablissement presque immédiat et complet, mais vous devez tout de même consulter un médecin de toute urgence car vous pourriez être exposée au risque d'un nouvel AVC.	Accident vasculaire cérébral (AVC)
• gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité ; • douleur intense dans l'estomac (« abdomen aigu »).	Caillots sanguins bloquant d'autres vaisseaux sanguins

CAILLOTS SANGUINS DANS UNE VEINE

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

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

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

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

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

Quel est le risque d'apparition d'un caillot sanguin ?
Le risque dépend de votre risque naturel de TEV et du type de contraceptif hormonal combiné que vous prenez.

Le risque global de caillot sanguin dans la jambe ou le poumon (TVP ou EP) associé à IOA est faible.

- Sur 10 000 femmes qui n'utilisent aucun contraceptif hormonal combiné et qui ne sont pas enceintes, environ 2 développeront un caillot sanguin sur une période d'un an.

Ce médicament n'est plus autorisé

- Sur 10 000 femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate, environ 5-7 développeront un caillot sanguin sur une période d'un an.
- On ignore encore quel est le risque de développer un caillot sanguin associé à IOA par rapport au risque associé à un contraceptif hormonal combiné contenant du lévonorgestrel.
- Le risque d'apparition d'un caillot sanguin variera selon vos antécédents médicaux personnels (voir « Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin » ci-dessous).

	Risque d'apparition d'un caillot sanguin sur une période d'un an
Femmes qui **n'utilisent pas** de contraceptif hormonal combiné (pilule) et ne sont pas enceintes	Environ 2 femmes sur 10 000
Femmes qui utilisent une pilule contraceptive hormonale combinée contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate	Environ 5–7 femmes sur 10 000
Femmes qui utilisent IOA	Pas encore connu

Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin dans une veine
Le risque de caillot sanguin lié à IOA est faible mais certaines situations peuvent augmenter ce risque. Le risque sera plus élevé :

- si vous avez un surpoids important (indice de masse corporelle [IMC] supérieur à 30 kg/m^2) ;
- si l'un des membres de votre famille proche a eu un caillot sanguin dans une jambe, un poumon ou un autre organe à un âge relativement jeune (p. ex. avant l'âge de 50 ans). Si tel est le cas, vous pourriez être atteinte d'un trouble héréditaire de la coagulation sanguine ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une période prolongée en raison d'une blessure ou d'une maladie, ou si votre jambe est immobilisée (p. ex. plâtre). Il pourra être nécessaire d'interrompre l'utilisation d'IOA plusieurs semaines avant l'opération chirurgicale et/ou tant que votre mobilité est réduite. Si vous devez arrêter d'utiliser IOA, demandez à votre médecin à quel moment vous pourrez recommencer à l'utiliser.
- avec l'âge (en particulier au-delà de 35 ans) ;
- si vous avez accouché dans les semaines précédentes.

Plus vous cumulez ces situations, plus le risque d'apparition d'un caillot sanguin augmente.
Les voyages en avion (de plus de 4 heures) peuvent augmenter temporairement le risque de caillot sanguin, en particulier si vous présentez déjà certains des autres facteurs listés.

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

Le risque sera également plus élevé si l'une des situations ci-dessus évolue pendant la période où vous utilisez IOA, par exemple si un membre de votre famille proche développe une thrombose sans raison connue ou si vous prenez beaucoup de poids.

CAILLOTS SANGUINS DANS UNE ARTERE

Que peut-il se passer si un caillot sanguin se forme dans une artère ?
Comme un caillot sanguin dans une veine, un caillot dans une artère peut provoquer de graves problèmes. Par exemple, il peut provoquer une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.

Ce médicament n'est plus autorisé

Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin dans une artère

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

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

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

Le risque sera également plus élevé si l'une des situations ci-dessus évolue pendant la période où vous utilisez IOA, par exemple si vous commencez à fumer, si un membre de votre famille proche développe une thrombose sans raison connue ou si vous prenez beaucoup de poids.

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

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

Le cancer du col de l'utérus est dû à une infection par le papilloma virus humain (PVH). Une fréquence accrue de ce cancer a été signalée chez les femmes utilisant la pilule sur une longue durée. On ignore si ceci est dû à l'utilisation des contraceptifs hormonaux ou à d'autres facteurs, comme une différence des comportements sexuels.

Analyses de laboratoire
Si vous passez des analyses de sang ou d'urine, prévenez votre médecin que vous utilisez IOA car le médicament pourrait affecter les résultats de certaines analyses.

Enfants et adolescents
Il n'existe aucune donnée sur l'efficacité et la sécurité d'emploi chez les adolescentes âgées de moins de 18 ans.

Ce médicament n'est plus autorisé

Autres médicaments et IOA
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou des plantes médicinales. Pensez également à signaler systématiquement à tout autre médecin ou dentiste qui vous prescrit un autre médicament (ou au pharmacien qui vous le délivre) que vous utilisez IOA. Ils pourront vous indiquer si vous devez recourir à une méthode (mécanique) de contraception complémentaire et pendant combien de temps.

- Certains médicaments peuvent diminuer l'efficacité de IOA contre la grossesse ou déclencher des saignements inattendus, notamment les médicaments utilisés pour traiter :
  - l'épilepsie (par exemple, primidone, phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate, felbamate) ;
  - la tuberculose (par exemple, rifampicine) ;
  - l'infection par le VIH (par exemple, ritonavir, névirapine, nelfinavir, éfavirenz) ;
  - d'autres maladies infectieuses (par exemple griséofulvine) ;
  - l'hypertension artérielle pulmonaire (bosentan).
- La plante médicinale appelée millepertuis peut également empêcher IOA d'agir correctement. Si vous souhaitez utiliser des produits à base de plantes contenant du millepertuis alors que vous utilisez déjà IOA, vous devez d'abord en parler avec votre médecin.
- Certains médicaments peuvent augmenter la concentration des substances actives de IOA dans le sang. L'efficacité de la pilule est alors préservée ; vous devez néanmoins prévenir votre médecin si vous utilisez des médicaments antifongiques contenant du kétoconazole.
- IOA peut également interférer avec le fonctionnement d'autres médicaments, comme l'anti-épileptique appelé lamotrigine.

Grossesse et allaitement
IOA ne doit pas être utilisé chez les femmes qui sont enceintes ou pensent qu'elles pourraient l'être. Si une grossesse survient pendant l'utilisation de IOA, vous devez cesser d'utiliser IOA et contacter votre médecin.
Si vous souhaitez arrêter de prendre IOA parce que vous souhaitez être enceinte, reportez-vous à la rubrique 3, « Si vous arrêtez de prendre IOA ».

L'utilisation de IOA pendant l'allaitement n'est généralement pas recommandée. Si vous souhaitez utiliser la pilule pendant l'allaitement, demandez conseil à votre médecin.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Il est improbable que IOA ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

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

3. Comment utiliser IOA ?

Quand et comment prendre les comprimés
La plaquette de IOA contient 28 comprimés : 24 comprimés blancs contenant les substances actives (numérotés de 1 à 24) et 4 comprimés jaunes ne contenant pas les substances actives (numérotés de 25 à 28).
À chaque fois que vous entamez une nouvelle plaquette de IOA, prenez le comprimé actif blanc portant le numéro 1 dans le coin supérieur gauche (« Début »). Dans la colonne grise, choisissez parmi les 7 autocollants indiquant les jours celui dont le premier jour correspond à votre jour de

Ce médicament n'est plus autorisé

début. Par exemple, si vous commencez un mercredi, prenez l'étiquette autocollante commençant par « MER ». Collez-la sur la plaquette, juste au-dessus de la rangée de comprimés actifs blancs, à l'endroit où il est écrit « Placez l'autocollant journalier ici ». Ceci vous permettra de vérifier chaque jour si vous avez bien pris votre comprimé.
Prenez un comprimé chaque jour à peu près au même moment, avec un peu d'eau si nécessaire. Suivez l'ordre indiqué par les flèches, sur la plaquette, c'est-à-dire en commençant par les comprimés actifs blancs puis en finissant par les comprimés placebo jaunes.
Vos règles (appelées hémorragie de privation) commenceront pendant les 4 jours où vous utiliserez les comprimés placebo jaunes. Elles débutent généralement 2-3 jours après le dernier comprimé actif blanc et peuvent ne pas être terminées lorsque vous entamez la plaquette suivante.
Entamez la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé jaune, même si vos règles ne sont pas encore terminées. Ainsi, vous entamerez toujours les nouvelles plaquettes le même jour de la semaine et vos règles arriveront également à peu près les mêmes jours chaque mois.
Certaines utilisatrices peuvent ne pas avoir leurs règles tous les mois lors de la prise des comprimés jaunes. Si vous avez pris IOA tous les jours en suivant ces instructions, il est improbable que vous soyez enceinte (reportez-vous également à la rubrique 3, « Si vous n'avez pas eu vos règles à une ou plusieurs reprise(s) »).

Pour commencer votre première boîte de IOA

Si vous n'utilisiez aucun contraceptif hormonal au cours du mois précédent
Commencez à prendre IOA le premier jour de votre cycle (c.-à-d. le premier jour de vos règles). IOA sera immédiatement actif. Vous n'avez pas besoin d'utiliser de méthode contraceptive supplémentaire.

Si vous utilisiez auparavant un autre contraceptif hormonal combiné (contraceptif combiné, anneau vaginal ou dispositif transdermique contraceptif)
Vous pouvez commencer à prendre IOA le lendemain du dernier comprimé de la plaquette de votre pilule précédente (c'est-à-dire sans faire de pause dans la prise des comprimés). Si la plaquette de votre pilule précédente contient également des comprimés inactifs (placebo), vous pouvez commencer à prendre IOA le lendemain du dernier comprimé **actif** (si vous n'êtes pas sûre de savoir duquel il s'agit, demandez à votre médecin ou votre pharmacien). Vous pouvez également commencer plus tard mais au maximum le lendemain du dernier jour de pause sans comprimés de votre ancienne pilule (ou le lendemain du dernier comprimé inactif de votre ancienne pilule). Si vous utilisiez un anneau vaginal ou un dispositif transdermique contraceptif, il est préférable de commencer à utiliser IOA le jour du retrait de l'anneau ou du dispositif transdermique. Vous pouvez également débuter le traitement au plus tard le jour où vous auriez normalement commencé à utiliser l'anneau ou le dispositif transdermique suivant.
Si vous suivez ces instructions, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire.

Si vous utilisiez auparavant une pilule uniquement progestative (micropilule)
Vous pouvez arrêter de prendre la micropilule n'importe quel jour et commencer à prendre IOA le lendemain. Cependant, si vous avez des rapports sexuels, veillez à utiliser également une méthode mécanique de contraception pendant les 7 premiers jours de prise de IOA.

Si vous utilisiez auparavant un contraceptif uniquement progestatif en injection, sous forme d'implant ou de dispositif intra-utérin (DIU) à libération hormonale
Commencez à utiliser IOA le jour où l'injection suivante aurait dû être effectuée ou le jour du retrait de votre implant ou de votre DIU. Cependant, si vous avez des rapports sexuels, veillez à utiliser également une méthode mécanique de contraception pendant les 7 premiers jours de prise de IOA.

Ce médicament n'est plus autorisé

Après avoir eu un enfant
Vous pouvez commencer à prendre IOA 21 à 28 jours après l'accouchement. Si vous attendez plus de 28 jours avant de commencer, vous devez aussi utiliser une méthode mécanique de contraception pendant les 7 premiers jours d'utilisation de IOA. Si, suite à un accouchement, vous avez eu des rapports sexuels avant d'avoir commencé à prendre IOA, assurez-vous de ne pas être enceinte ou attendez les règles suivantes. Si vous souhaitez commencer à prendre IOA après avoir accouché et que vous allaitez, reportez-vous également à la rubrique 2, « Grossesse et allaitement ».
Si vous avez un doute sur le bon moment pour commencer, interrogez votre médecin.

Suite à une fausse-couche ou une interruption de grossesse
Suivez les conseils de votre médecin.

Si vous avez pris plus de IOA que vous n'auriez dû
Aucun effet nocif grave n'a été signalé lorsqu'un trop grand nombre de comprimés de IOA a été pris en même temps. Si vous avez pris plusieurs comprimés à la fois, vous pouvez avoir des nausées, des vomissements ou des saignements vaginaux. Si vous vous apercevez qu'un enfant a pris IOA, demandez conseil à votre médecin.

Si vous oubliez de prendre IOA
Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux oublis de comprimés **actifs blancs**.
- s'il s'est écoulé **moins de 12 heures** depuis l'oubli du comprimé, la fiabilité de la pilule n'est pas altérée. Prenez le comprimé oublié dès que vous vous en apercevez puis prenez les comprimés suivants à l'heure habituelle.
- s'il s'est écoulé **plus de 12 heures** depuis l'oubli du comprimé, la fiabilité de la pilule peut être réduite. Plus vous avez oublié de comprimés consécutifs, plus l'efficacité du contraceptif risque d'être réduite. Le risque de grossesse est particulièrement élevé si vous oubliez des comprimés actifs **blancs** au début ou à la fin de la plaquette. Vous devez donc suivre les règles indiquées ci-dessous.

Jour 1-7 de prise des comprimés actifs blancs (voir l'illustration et le calendrier)
Prenez le dernier comprimé actif blanc oublié dès que vous vous en apercevez (même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps) et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Vous devez toutefois utiliser une méthode mécanique de contraception comme précaution supplémentaire pendant les 7 jours suivants.
Si vous avez eu des rapports sexuels pendant la semaine précédant les comprimés oubliés, il est possible que vous tombiez enceinte. Vous devez donc contacter immédiatement votre médecin.

Jour 8-17 de prise des comprimés actifs blancs (voir l'illustration et le calendrier)
Prenez le dernier comprimé oublié dès que vous vous en apercevez (même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps) et prenez les comprimés suivants à l'heure habituelle. La protection contre une grossesse n'est pas réduite et vous n'avez pas besoin de prendre de précaution supplémentaire. Toutefois, si vous avez oublié plus d'1 comprimé, vous devez utiliser une précaution supplémentaire pendant 7 jours.

Jour 18-24 de prise des comprimés actifs blancs (voir l'illustration et le calendrier)
Le risque de grossesse est particulièrement élevé si vous oubliez des comprimés actifs blancs proches des comprimés placebo jaunes. Ce risque accru peut être évité en ajustant votre calendrier de traitement.
Deux options s'offrent à vous :
Option 1)
Prenez le dernier comprimé actif blanc oublié dès que vous vous en apercevez (même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps) et prenez les comprimés suivants à l'heure habituelle. Entamez la plaquette suivante dès que vous avez terminé les comprimés actifs blancs de la plaquette en cours, c'est-à-dire sans prendre les comprimés placebo jaunes. Il est possible que vous n'ayez pas vos règles avant de prendre les comprimés placebo jaunes de la seconde plaquette mais que vous ayez

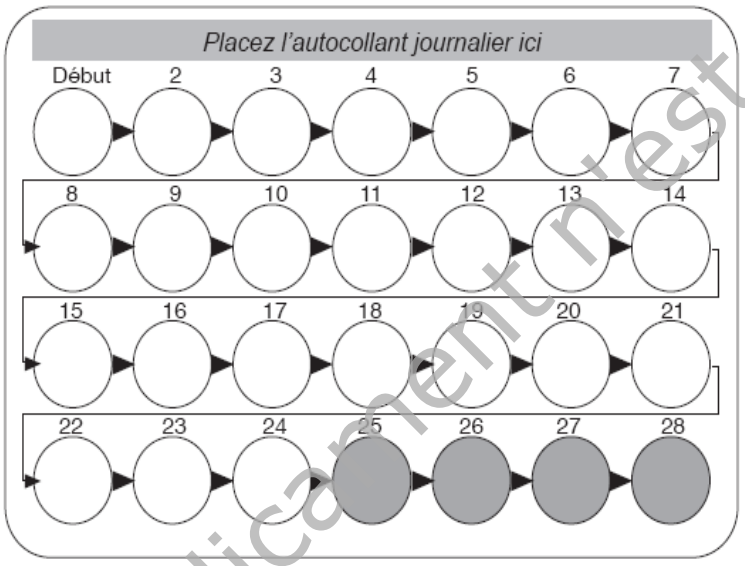
Ce médicament n'est plus autorisé

de très légères pertes de sang (« spottings ») ou des saignements irréguliers (métrorragies) pendant la prise des comprimés actifs blancs.
Option 2)
Arrêtez de prendre les comprimés actifs blancs immédiatement et passez directement aux comprimés placebo jaunes. À la fin des comprimés placebo, entamez la plaquette suivante.

Si vous ne vous rappelez pas combien de comprimés actifs blancs vous avez oublié de prendre, suivez la première option, utilisez une méthode mécanique de contraception comme précaution pendant les 7 jours suivants et contactez votre médecin.
Si vous avez oublié de prendre des comprimés actifs blancs dans une plaquette et que vous n'avez vos règles habituelles lors de la prise des comprimés placebo jaunes de cette même plaquette, il est possible que vous soyez enceinte. Consultez votre médecin avant de commencer une nouvelle plaquette.

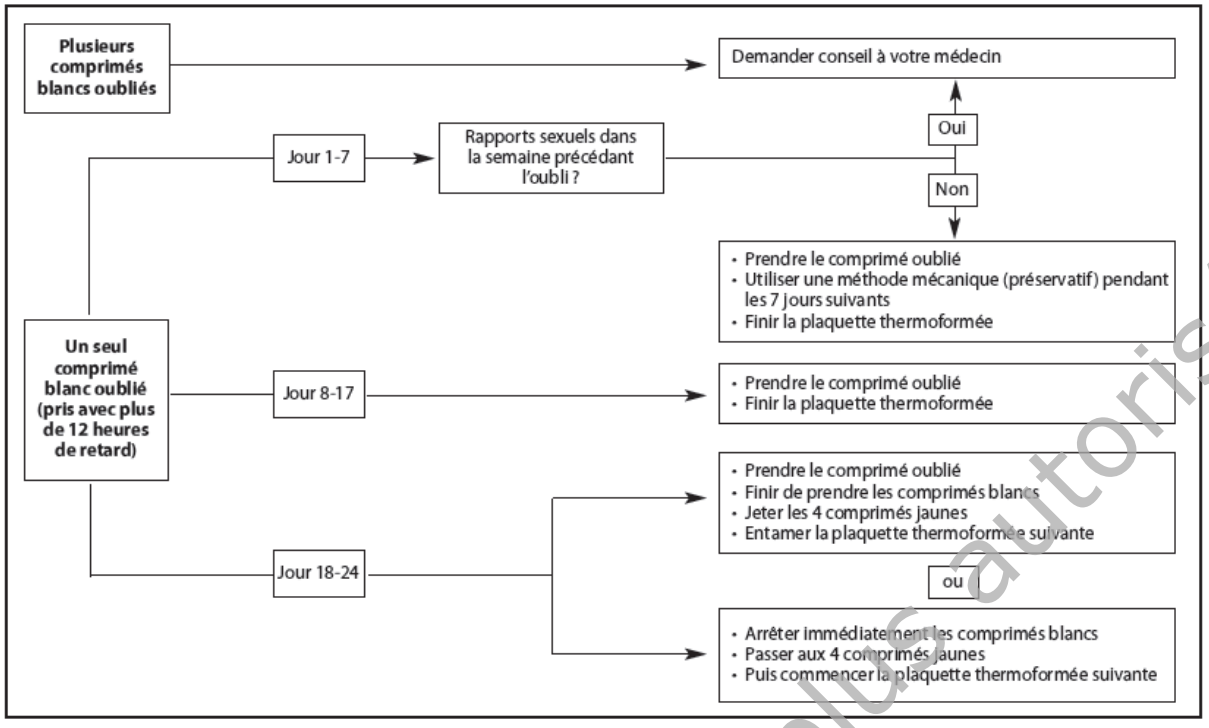
Comprimés placebo jaunes oubliés
Les 4 comprimés jaunes de la quatrième rangée sont des comprimés placebo ne contenant pas de substances actives. Si vous oubliez de prendre l'un de ces comprimés, la fiabilité de IOA est préservée. Jetez le(s) comprimé(s) placebo jaune(s) oublié(s) et continuez à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle.

Illustration



Ce médicament n'est plus autorisé

Calendrier : s'il s'est écoulé plus de 12 heures depuis l'oubli des comprimés blancs



Si vous avez vomi ou eu une diarrhée sévère
Si vous vomissez dans les 3 à 4 heures après avoir pris un comprimé actif blanc, ou si vous avez une diarrhée sévère, il est possible que les composants actifs de votre comprimé de IOA n'aient pas été complètement absorbés par votre organisme. Cette situation est similaire à l'oubli d'un comprimé actif blanc. Suite à des vomissements ou à une diarrhée, vous devez prendre dès que possible un autre comprimé actif blanc à prélever sur une plaquette de réserve. Prenez si possible le comprimé actif blanc *dans les 12 heures* qui suivent l'heure habituelle à laquelle vous prenez votre pilule. Si cela n'est pas possible ou si les 12 heures sont déjà écoulées, vous devez suivre les conseils indiqués à la rubrique « Si vous oubliez de prendre IOA ». Si vous avez une diarrhée sévère, parlez-en à votre médecin.
Les comprimés jaunes sont des comprimés placebo qui ne contiennent aucune substance active. Si vous vomissez ou avez une diarrhée sévère dans les 3 à 4 heures après avoir pris un comprimé jaune, la fiabilité de IOA est préservée.

Si vous souhaitez retarder vos règles
Vous pouvez retarder vos règles en ne prenant pas les comprimés placebo jaunes et en commençant immédiatement la nouvelle plaquette de IOA. Il est possible que vous ayez de légers saignements menstruels ou des saignements y ressemblant lorsque vous utilisez la seconde plaquette. Lorsque vous souhaitez que vos règles commencent au cours de la seconde plaquette, arrêtez de prendre les comprimés actifs blancs et commencez à prendre les comprimés placebo jaunes. Après avoir pris les 4 comprimés placebo jaunes de la seconde plaquette, commencez à prendre la plaquette suivante (la troisième).

Si vous souhaitez modifier le jour d'arrivée de vos règles
Si vous prenez les comprimés conformément aux instructions fournies, vos règles surviendront pendant que vous prenez les comprimés placebo. Si vous souhaitez modifier le jour d'arrivée de vos règles, il vous suffit de diminuer le nombre de jours sous placebo (lorsque vous prenez les comprimés jaunes). Vous ne devez jamais le prolonger (4 jours correspondent à la durée maximale). Par exemple, si vous commencez à prendre vos comprimés placebo un vendredi, et que vous préféreriez les commencer un mardi, vous devez entamer votre nouvelle plaquette 3 jours plus tôt que d'habitude. Il se peut que vous n'ayez aucun saignement durant la période raccourcie de prise de comprimés placebo jaunes. Pendant l'utilisation de la plaquette suivante, il se peut que vous constatiez de très

Ce médicament n'est plus autorisé

légères pertes de sang (« spottings ») ou des métrorragies les jours où vous prenez les comprimés actifs blancs.
Si vous n'êtes pas sûre de ce que vous devez faire, consultez votre médecin.

Si vous avez des saignements inattendus
Toutes les pilules combinées peuvent entraîner, pendant les quelques premiers mois, des saignements vaginaux irréguliers (« spottings » ou métrorragies) entre les règles. Vous aurez peut-être besoin d'utiliser des protections hygiéniques mais vous devez continuer de prendre vos comprimés comme d'habitude. Les saignements vaginaux irréguliers disparaissent généralement une fois que votre organisme s'est adapté à la pilule (habituellement au bout de 3 mois environ). Si les saignements persistent, deviennent abondants ou réapparaissent, contactez votre médecin.

Si vous n'avez pas eu vos règles à une ou plusieurs reprise(s)
Les essais cliniques de IOA ont montré que les règles pouvaient occasionnellement ne pas se produire à l'issue des 24 jours.

- Si vous avez pris tous les comprimés correctement et si vous n'avez pas eu de vomissements ou de diarrhée sévère, ni utilisé d'autres médicaments, il est alors très improbable que vous soyez enceinte. Continuez de prendre IOA comme d'habitude. Reportez-vous également à la rubrique 3, « Si vous avez vomi ou eu une diarrhée sévère », ou à la rubrique 2, « Autres médicaments et IOA ».
- Si vous n'avez **pas** pris tous les comprimés correctement ou si vos règles ont été absentes deux fois d'affilée, vous pourriez être enceinte. Contactez immédiatement votre médecin. N'entamez pas la plaquette suivante de IOA tant que votre médecin n'a pas vérifié que vous n'êtes pas enceinte.

Si vous arrêtez de prendre IOA
Vous pouvez arrêter de prendre IOA à tout moment. Si vous ne souhaitez pas être enceinte, demandez d'abord conseil à votre médecin concernant les autres méthodes de contraception.
Si vous arrêtez de prendre IOA parce que vous souhaitez être enceinte, il vous est recommandé d'attendre vos prochaines règles naturelles pour essayer de concevoir. Il vous sera ainsi plus facile de prévoir la date de l'accouchement.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, IOA peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, en particulier si l'effet est sévère ou persistant, ou si vous remarquez une modification de votre état de santé qui pourrait selon vous être due à IOA, parlez-en à votre médecin.
Il existe une augmentation du risque de caillots sanguins dans les veines (thrombo-embolie veineuse [TEV]) ou dans les artères (thrombo-embolie artérielle [TEA]) chez toutes les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux combinés. Pour plus de précisions sur les différents risques associés à la prise de contraceptifs hormonaux combinés, reportez-vous à la rubrique 2, « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IOA ».

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

Très Fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- acné
- modification des règles (par exemple, absence ou irrégularité)

Ce médicament n'est plus autorisé

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :
- baisse d'appétit sexuel ; dépression/humeur dépressive ; changements d'humeur
- maux de tête ou migraine
- nausées (envie de vomir)
- règles abondantes ; douleur dans les seins ; douleur dans le bas du ventre
- prise de poids

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :
- augmentation de l'appétit ; rétention d'eau (œdème)
- bouffées de chaleur
- abdomen gonflé
- augmentation de la transpiration ; perte de cheveux ; démangeaisons ; peau sèche ; peau grasse
- lourdeur des membres
- règles régulières mais très peu abondantes ; augmentation du volume des seins ; grosseur dans le sein ; production de lait en l'absence de grossesse ; syndrome prémenstruel ; douleur pendant les rapports sexuels ; sécheresse du vagin ou de la vulve ; spasmes de l'utérus
- irritabilité
- augmentation des enzymes du foie

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1000) :
- caillots sanguins dans une veine ou une artère, par exemple :
  - dans une jambe ou un pied (thrombose veineuse profonde, TVP)
  - dans un poumon (embolie pulmonaire, EP)
  - crise cardiaque
  - accident vasculaire cérébral (AVC)
  - mini-AVC ou symptômes temporaires de type AVC, connus sous le nom d'accident ischémique transitoire (AIT)
  - caillots sanguins dans le foie, l'estomac/l'intestin, les reins ou un œil

Le risque d'apparition d'un caillot sanguin peut être plus élevé si vous présentez certains autres facteurs qui augmentent ce risque (voir rubrique 2 pour plus d'informations sur les facteurs augmentant le risque de caillots sanguins et les symptômes d'un caillot sanguin).
- diminution de l'appétit
- augmentation de l'appétit sexuel
- troubles de l'attention
- sécheresse des yeux ; intolérance aux lentilles de contact
- sécheresse de la bouche
- taches de pigmentation brun doré, principalement sur le visage ; pousse excessive des poils
- odeur vaginale ; inconfort au niveau du vagin ou de la vulve
- faim
- maladie de la vésicule biliaire

Des réactions allergiques (hypersensibilité) ont été signalées chez les utilisatrices de IOA, mais leur fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Des précisions supplémentaires concernant les modifications possibles des règles (par exemple, absence ou irrégularité) pouvant survenir lors de l'utilisation de IOA sont fournies dans la rubrique 3, « Quand et comment prendre les comprimés », « Si vous avez des saignements inattendus » et « Si vous n'avez pas eu vos règles à une ou plusieurs reprise(s) ».

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système

Ce médicament n'est plus autorisé

national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver IOA ?

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Les pilules combinées (y compris les comprimés de IOA) dont vous n'avez plus besoin ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou dans le réseau d'assainissement municipal. Les composants hormonaux actifs présents dans les comprimés peuvent avoir des effets nocifs sur le milieu aquatique. Rapportez-les dans une pharmacie ou bien éliminez-les de façon sécuritaire, conformément à la réglementation en vigueur. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient IOA

- Les principes actifs sont :
  dans les comprimés pelliculés actifs blancs : chaque comprimé contient 2,5 mg d'acétate de noménestrol et 1,5 mg d'estradiol (sous forme d'hémihydrate)
  dans les comprimés pelliculés placebo jaunes : ces comprimés ne contiennent pas de substances actives.
- Les autres composants sont :
  Noyau du comprimé (comprimés pelliculés actifs blancs et placebo jaunes) :
  Lactose monohydraté (reportez-vous à la rubrique 2, « IOA contient du lactose »), cellulose microcristalline (E460), crospovidone (E1201), talc (E553b), stéarate de magnésium (E572) et silice colloïdale anhydre
  Enrobage du comprimé (comprimés pelliculés actifs blancs) :
  Alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350 et talc (E553b)
  Enrobage du comprimé (comprimés pelliculés placebo jaunes) :
  Alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer noir (E172)

Qu'est-ce que IOA et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés actifs (comprimés) sont blancs et ronds. Ils portent l'inscription « ne » sur les deux faces.
Les comprimés pelliculés placebo sont jaunes et ronds. Ils portent l'inscription « p » sur les deux faces.
IOA est disponible en boîtes en carton de 1 ou 3 plaquette(s) de 28 comprimés pelliculés (24 comprimés pelliculés actifs blancs et 4 comprimés pelliculés placebo jaunes).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

Ce médicament n'est plus autorisé

Fabricant
Organon (Ireland) Limited
Drynam Road,
Swords, Co.
Dublin,
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 21 4465808
clic@merck.com

Ce médicament n'est plus autorisé

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
+357 22866700
cyprus_info**@**merck**.**com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s.r.o.
Tel: + 421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tfn: + 46 (0)77 570 04 88
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Ce médicament n'est plus autorisé