

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levesialle Continu 20 0,10 mg/0,02 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés roses (comprimés actifs) :

Chaque comprimé pelliculé contient 0,100 mg de lévonorgestrel et 0,02 mg d'éthinylestradiol.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 89,38 mg de lactose.

Laque aluminique rouge Allura AC (E129) et lécithine de soja sont présents dans le pelliculage.

Comprimés blancs (comprimés placebo) :

Le comprimé ne contient pas de substances actives.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 89,50 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Les comprimés actifs sont roses et ronds, avec un diamètre d'environ 5,7 mm.

Les comprimés placebo sont blancs et ronds, avec un diamètre d'environ 5,7 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire Levesialle Continu 20 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 Levesialle Continu 20 en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie d'administration : voie orale.

Comment prendre Levesialle Continu 20

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur l'emballage de la plaquette, environ à la même heure chaque jour, avec un peu de liquide si nécessaire.. La prise des comprimés est continue. Un comprimé est à prendre par jour pendant 28 jours d'affilée. Chaque nouvelle plaquette est commencée le jour après le dernier comprimé de la plaquette précédente. L'hémorragie de privation survient habituellement les jours 2-3 après avoir commencé les comprimés placebo et peut ne pas être terminée avant que la plaquette suivante soit commencée.

Comment débuter Levesialle Continu 20

- Pas de prise antérieure d'une contraception hormonale (au cours du mois précédent)
La prise des comprimés doit commencer le jour 1 du cycle naturel de la femme (c'est-à-dire le premier jour de ses règles).
On peut commencer entre les jours 2-5, mais dans ce cas une méthode barrière supplémentaire est recommandée pendant les 7 premiers jours du premier cycle.
- En relais d'une contraception hormonale combinée (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou dispositif transdermique)
La femme doit commencer Levesialle Continu 20 de préférence le jour après le dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) de son COC précédent, mais au plus tard le jour suivant l'intervalle sans comprimés habituel ou l'intervalle des comprimés placebo de son COC précédent. Dans le cas où un anneau vaginal ou un dispositif transdermique a été utilisé, la femme devra commencer à prendre Levesialle Continu 20 de préférence le jour du retrait, mais au plus tard le jour où la pose suivante est prévue.
- En relais d'une contraception par un progestatif seul (contraceptif oral, forme injectable ou implant contenant un progestatif seul) ou d'un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif
La femme peut changer pour Levesialle Continu 20 n'importe quel jour de la pilule progestative seule (d'un implant ou d'un SIU le jour de son retrait, d'un produit injectable quand l'injection suivante est prévue), mais doit dans tous ces cas être conseillée d'utiliser une méthode barrière supplémentaire pendant les 7 premiers jours de prise de comprimés.
- Après un avortement au cours du premier trimestre
La femme peut commencer immédiatement. Ce faisant, elle n'a pas besoin de prendre de mesures contraceptives supplémentaires.
- Après un accouchement ou un avortement au cours du deuxième trimestre
En cas d'allaitement, voir rubrique 4.6.

En raison d'un risque accru d'événements thromboemboliques pendant la période post-partum, il doit être conseillé aux femmes de commencer la prise au plus tôt entre 21 et 28 jours après l'accouchement chez les femmes qui n'allaitent pas ou après un avortement au cours du deuxième trimestre. Une méthode contraceptive non hormonale supplémentaire doit être utilisée dans les 7 premiers jours suivant le début de la prise. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, une grossesse doit être exclue avant de commencer à utiliser les COC ou la femme doit attendre ses premières règles.

Durée du traitement

Levesialle Continu 20 peut être utilisé aussi longtemps qu'une méthode contraceptive hormonale est souhaitée et que les bénéfices de la contraception hormonale sont supérieurs à ses risques pour la santé (pour les examens de suivi réguliers, voir rubrique 4.4)

Conduite en cas d'oubli de comprimés

Les concentrations des deux hormones contenues dans Levesialle Continu 20 sont très faibles. En conséquence, la marge d'efficacité contraceptive est faible en cas d'oubli d'un comprimé.

Si l'utilisatrice a **moins de 12 heures** de retard dans la prise d'un comprimé, la protection contraceptive n'est pas réduite. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle s'en souvient et prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle.

Si elle a **plus de 12 heures** de retard dans la prise d'un comprimé, la protection contraceptive peut être réduite. La conduite à tenir pour les comprimés oubliés peut être guidée par les deux règles de base suivantes :

1. La prise des comprimés actifs ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. Une suppression efficace de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien nécessite une prise ininterrompue des comprimés pendant 7 jours.

En conséquence, les conseils suivants peuvent être donnés dans la pratique quotidienne :

Semaine 1

La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en souvient, même si cela signifie de prendre deux comprimés en même temps. Elle continue ensuite à prendre les comprimés à son heure habituelle. En plus, une méthode barrière comme un préservatif doit être utilisée pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu pendant les 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse doit être considérée. Plus il y a de comprimés oubliés et plus ils sont proches de la phase des comprimés placebo, plus le risque de grossesse est élevé.

Semaine 2

La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en souvient, même si cela signifie de prendre deux comprimés en même temps. Elle continue ensuite à prendre les comprimés à son heure habituelle. Pour autant que la femme a pris ses comprimés correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, il n'est pas nécessaire d'utiliser de précautions contraceptives supplémentaires. Toutefois, si elle a oublié plus d'un comprimé, il sera conseillé à la femme d'utiliser des précautions supplémentaires pendant 7 jours.

Semaine 3

Le risque de diminution de la fiabilité est imminent en raison de la proximité de la phase des comprimés placebo de 7 jours. Toutefois, en ajustant le schéma de prise des comprimés, une diminution de la protection contraceptive peut encore être prévenue. En suivant l'une des deux options suivantes, il n'est ainsi pas nécessaire de prendre des précautions contraceptives supplémentaires, à condition que pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié la femme a pris tous les comprimés correctement. Si ce n'est pas le cas, elle doit suivre la première de ces deux options et prendre aussi des précautions supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

1. La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en souvient, même si cela signifie de prendre deux comprimés en même temps. Elle continue ensuite à prendre les comprimés à son heure habituelle jusqu'à ce que les comprimés actifs soient pris. Les 7 comprimés placebo de la dernière rangée doivent être jetés. La plaquette suivante doit être commencée tout de suite. Il est peu probable que la femme ait une hémorragie de privation jusqu'à la fin de la phase des comprimés actifs de la seconde plaquette, mais elle peut présenter des spotting ou hémorragies de rupture pendant les jours de prise des comprimés.
2. La femme devra être informée d'arrêter la prise des comprimés actifs de la plaquette en cours. Elle devra alors prendre les comprimés placebo de la dernière rangée pendant 7 jours, incluant les jours où elle a oublié les comprimés, et ensuite continuer avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et n'a donc pas d'hémorragie de privation lors de la phase des comprimés placebo, la possibilité d'une grossesse doit être considérée.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de symptômes gastro-intestinaux sévères, une absorption incomplète des principes actifs est possible et des mesures contraceptives supplémentaires doivent donc être prises. Si des vomissements ou une diarrhée sévère surviennent dans les 3 à 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé active, la femme doit appliquer les conseils donnés en cas d'oubli d'un comprimé. Si la femme ne veut pas modifier son

schéma normal de prise des comprimés, elle devra prendre les comprimés supplémentaires dans une autre plaquette. En cas de troubles gastro-intestinaux persistants ou récurrents, des méthodes contraceptives non hormonales supplémentaires doivent être utilisées et le médecin doit être informé.

Comment changer le jour de début des règles ou reporter une hémorragie de privation

Pour retarder une hémorragie de privation, la femme doit continuer avec une autre plaquette de Levesialle Continu 20 sans prendre les comprimés placebo de sa plaquette en cours. La prolongation peut être poursuivie aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette. Durant cette prolongation la femme peut avoir une hémorragie de rupture ou des spottings. La prise habituelle de Levesialle Continu 20 est ensuite réinstaurée après la phase des comprimés placebo.

Si la femme veut changer le jour de début de son hémorragie de privation à un autre jour de la semaine, on peut lui conseiller de réduire la prochaine phase des comprimés placebo d'autant de jours qu'elle le souhaite. Plus l'intervalle est court, plus le risque est élevé qu'elle n'ait pas d'hémorragie de privation mais une hémorragie de rupture ou des spottings pendant la plaquette suivante (tout comme pour retarder l'hémorragie de privation).

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si l'une des situations survient pour la première fois durant l'utilisation du CHC, le produit doit être arrêté immédiatement.

- Grossesse ou suspicion de grossesse
- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
 - Thrombo-embolie veineuse - présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP])
 - Predisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S
 - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4)
 - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4)
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
 - Thrombo-embolie artérielle - présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine)
 - Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC), ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT])
 - Predisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique)
 - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux
 - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère, tel que :
 - diabète avec symptômes vasculaires
 - hypertension artérielle sévère
 - dyslipoprotéinémie sévère
 - tabagisme (voir rubrique 4.4)
- Présence ou antécédents de pancréatite associée à une sévère hypertriglycéridémie
- Présence ou antécédents d'affection hépatique sévère tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale (y compris le syndrome de Dubin-Johnson et le syndrome de Rotor)

- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes)
- Présence ou suspicion d'affections malignes dépendant de stéroïdes sexuels (par exemple des organes génitaux ou des seins)
- Hémorragie vaginale non diagnostiquée
- Aménorrhée sans cause connue
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Levesialle Continu 20 contient lécithine de soja. Ne pas utiliser si vous êtes allergique à la cacahuète ou au soja
- Levesialle Continu 20 est contre-indiqué en administration concomitante avec des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, et le dasabuvir ou médicament contenant glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Levesialle Continu 20 doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Levesialle Continu 20 doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Levesialle Continu 20 contient le colorant laque aluminique rouge Allura AC (E129) et laque de carmin d'indigo (E132) qui peuvent provoquer des réactions allergiques.

Troubles circulatoires

La présence d'un facteur de risque grave ou de multiples facteurs de risque de maladie veineuse ou artérielle, respectivement, peut également constituer une contre-indication. La possibilité d'une thérapie anticoagulante devrait également être prise en compte. Les utilisatrices de COC devraient être spécifiquement désignées pour contacter leur médecin en cas de symptômes possibles de thrombose. En cas de thrombose suspectée ou avérée, l'utilisation de COC devra être arrêtée. Une contraception alternative adéquate doit être initiée en raison de la tératogénicité du traitement anticoagulant (coumarines).

Le risque accru de thromboembolie en période puerpérale est à considérer (voir rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement).

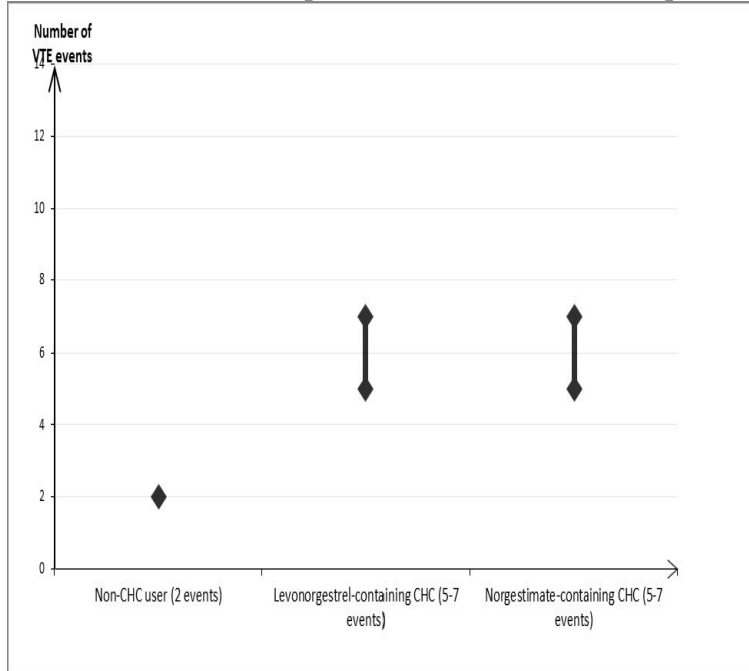
Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

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

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

On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6¹ développeront une TEV sur une période d'un an.
Ce nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.
La TEV peut être fatale dans 1 à 2% des cas.

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



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

Facteurs de risque de TEV

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

Levesialle Continu 20 est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du dispositif transdermique/de la pilule/de l'anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète

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

majeur	remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée.
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	Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Levesialle Continu 20 n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Age	En particulier au-delà de 35 ans.

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

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

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

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

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

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

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

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

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

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

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débiter 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 thromboembolie artérielle (TEA)

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

Facteurs de risque de TEA

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

Tableau : Facteurs de risque de TEA

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

Symptômes de TEA

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

Les symptômes d'un accident vasculaire cérébral peuvent inclure :

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

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

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

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

Tumeurs

Un risque élevé de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices au long terme de COC a été rapporté dans certaines études épidémiologiques, mais il subsiste une controverse sur la mesure dans laquelle cette observation est attribuable aux effets confondants du comportement sexuel et à d'autres facteurs comme le virus du papillome humain (VPH).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a montré qu'il y a une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) d'avoir un cancer du sein diagnostiqué chez les femmes utilisant actuellement des COC. Ce risque accru diminue progressivement au cours des 10 années suivant l'arrêt de l'utilisation du COC. Parce que le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre excessif de diagnostics de cancer du sein chez les utilisatrices de COC actuelles et récentes est faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études ne fournissent pas de preuve de causalité.

La tendance observée d'un risque accru peut être due à un diagnostic plus précoce de cancer du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC ou à une combinaison des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices tendent à être moins avancés cliniquement que les cancers diagnostiqués chez les non-utilisatrices.

Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes et encore plus rarement, des tumeurs hépatiques malignes ont été rapportées chez des utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital. Une tumeur hépatique doit être envisagée dans le diagnostic différentiel en cas de sévère douleur épigastrique, d'hépatomégalie ou de signes d'une hémorragie intra-abdominale chez des femmes prenant des COC.

Autres maladies

Les femmes présentant une hypertriglycémie ou des antécédents familiaux peuvent présenter un risque accru de pancréatite lorsqu'elles utilisent des COC.

Même si de légères augmentations de la tension artérielle ont été rapportées chez de nombreuses femmes prenant des COC, les élévations cliniquement significatives sont rares. Seulement dans ces rares cas, un arrêt immédiat de l'utilisation de COC est justifié. Si, pendant l'utilisation d'un COC avec une hypertension préexistante, les valeurs constamment élevées ou une augmentation significative de la tension artérielle n'ont pas répondu de manière adéquate au traitement antihypertenseur, le COC doit être arrêté. Quand jugé approprié, l'utilisation du COC peut être réinstaurée si de valeurs tensionnelles normales peuvent être obtenues avec un traitement antihypertenseur.

Les affections suivantes ont été rapportées comme survenant ou se détériorant en cas de grossesse ou d'utilisation de COC, mais la preuve de leur association avec les COC n'est pas concluante : ictère et/ou prurit en relation avec une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, perte de l'audition liée à une otosclérose.

Les estrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'un angio-oedème héréditaire ou acquis.

Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt de l'utilisation des COC jusqu'à ce que les marqueurs de la fonction hépatique reviennent à la normale. Une récurrence d'ictère cholestatique et/ou d'un prurit cholestatique qui était survenu précédemment lors d'une grossesse ou lors d'une utilisation antérieure d'hormones sexuelles, nécessitent l'arrêt des COC.

Bien que les COC puissent exercer un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, il n'y a pas de preuve d'un besoin de modifier le schéma thérapeutique chez les diabétiques utilisant des COC faiblement dosés (contenant < 0,05 mg d'éthinylestradiol). Néanmoins, les femmes diabétiques doivent être étroitement surveillées, particulièrement au début de l'utilisation du COC.

Aggravation de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été rapportés lors de l'utilisation d'un COC.

Un chloasma peut parfois se produire, en particulier chez les femmes avec des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes avec une prédisposition au chloasma doivent éviter l'exposition au soleil et aux rayons ultraviolets quand elles prennent des COC.

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

Ce médicament contient du lactose. Les femmes présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Levesialle Continu 20, 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 réalisée, 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 Levesialle Continu 20 comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

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

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

Réduction de l'efficacité

L'efficacité contraceptive des COC peut être réduite en cas par exemple de comprimés actifs oubliés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux lors de la prise de comprimés actifs (voir rubrique 4.2) ou de médication concomitante (voir rubrique 4.5).

Diminution du contrôle du cycle

Avec tous les COC, des saignements irréguliers (spotting ou hémorragie de rupture) peuvent survenir, spécialement lors des premiers mois d'utilisation. Ainsi, l'évaluation de tout saignement irrégulier n'est significative qu'après un intervalle d'adaptation d'environ trois cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles précédents réguliers, des causes non hormonales doivent être considérées et des mesures diagnostiques adéquates sont indiquées pour exclure une tumeur ou d'une grossesse. Cela pouvant inclure un curetage.

Chez certaines femmes, l'hémorragie de privation peut ne pas survenir pendant la phase des comprimés placebo. Si le COC a été pris selon les instructions décrites en rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Toutefois, si le COC n'a pas été pris selon ces instructions avant la première absence de l'hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation sont manquantes, une grossesse doit être exclue avant de continuer l'utilisation du COC.

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

Remarque : Les informations sur la prescription de médicaments concomitants doivent être consultées pour identifier les interactions potentielles.

Effets d'autres médicaments sur Levesialle Continu 20

Des interactions peuvent survenir avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomiales, pouvant induire une augmentation de l'élimination des hormones sexuelles et conduire à des hémorragies de rupture et/ou à un échec de la contraception.

Prise en charge

L'induction enzymatique peut déjà s'observer après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est observée généralement en quelques semaines. Après arrêt du traitement médicamenteux l'induction enzymatique peut se maintenir pendant environ 4 semaines.

Traitement à court terme

Les femmes sous traitement par des médicaments inducteurs enzymatiques doivent transitoirement utiliser une méthode barrière ou une autre méthode de contraception en plus du COC. La méthode barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours après son arrêt. Si le traitement médicamenteux se poursuit au-delà de la fin des comprimés actifs de la plaquette de COC, les comprimés placebo sont à jeter et la plaquette suivante est à commencer immédiatement.

Traitement à long terme

Chez les femmes sous traitement à long terme par des substances actives inducteurs enzymatiques, une autre méthode contraceptive non hormonale fiable est recommandée.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature :

Substances augmentant la clairance des COC (diminution de l'efficacité des COC par induction enzymatique), par exemple :

La rifampicine, la rifabutine, les barbituriques, les antiépileptiques (tels que le barbéxalone, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, l'oxcarbazépine, le topiramate et le felbamate), la griséofulvine, le modafinil et certains inhibiteurs de protéase (par exemple le ritonavir), les remèdes à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être pris en concomitance avec Levesialle Continu 20 car ils peuvent réduire l'efficacité contraceptive de Levesialle Continu 20. Des saignements intermenstruels et des grossesses non désirées ont été signalés. L'effet inducteur enzymatique peut persister jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par le millepertuis.

Substances induisant des effets variables sur la clairance des COC :

Quand co-administrées avec les COC, plusieurs associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH/HCV (par ex indinavir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques en estrogènes ou progestatifs. L'effet net de ces modifications peut s'avérer cliniquement significatif dans certains cas.

Ainsi, les informations de prescription de médicaments concomitants du VIH/VHC doivent être consultées pour identifier les interactions potentielles et toute recommandations s'y rapportant. En cas de doute, une méthode contraceptive barrière supplémentaire doit être utilisée par les femmes sous traitement par un inhibiteur de la protéase ou inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques) :

- substances actives qui inhibent la sulfatation de l'éthinylestradiol dans la paroi gastro-intestinale, par ex. acide ascorbique ou paracétamol
- atorvastatine (augmente l'ASC de l'éthinylestradiol de 20%)

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 tels que les antifongiques imidazolés (par exemple l'itraconazole, le voriconazole, le fluconazole), le vérapamil, les macrolides (par exemple la clarithromycine, l'érythromycine, la troléandomycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peut augmenter les concentrations plasmatiques d'œstrogène ou de progestatif ou les deux.

Il a été démontré que des doses d'étoricoxib de 60 à 120 mg/jour augmentent les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol de 1,4 à 1,6 fois, respectivement, lorsqu'elles sont prises en concomitance avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol.

Absorption réduite

Médicaments augmentant la motilité gastro-intestinale, par ex. métoclopramide, peut réduire l'absorption des hormones.

Effets de Levesialle Continu 20 sur d'autres médicaments

La troléandomycine peut augmenter le risque de cholestase intrahépatique lorsqu'elle est administrée en concomitance avec des COC.

Lévonorgestrel/éthinylestradiol peuvent affecter le métabolisme de certaines autres substances actives.

- par inhibition des enzymes microsomaux hépatiques entraînant des concentrations sériques plus élevées de substances actives, telles que le diazépam (et certaines autres benzodiazépines), la ciclosporine, la théophylline, la mélatonine, la tizanidine et les glucocorticoïdes.
- par induction de la glucuronidation hépatique entraînant des concentrations sériques plus faibles, par ex. clofibrate, morphine, lorazépam (ainsi que certaines autres benzodiazépines) et lamotrigine.

In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible du CYP 2C19, du CYP 1A1 et du CYP 1A2, ainsi qu'un inhibiteur mécanique du CYP 3A4/5, du CYP 2C8 et du CYP 2J2. Dans les études cliniques, l'utilisation d'un contraceptif hormonal contenant de l'éthinylestradiol n'a pas augmenté ou n'a augmenté que faiblement les concentrations plasmatiques des substrats du CYP 3A4 (par exemple le midazolam), tandis que les concentrations plasmatiques des substrats du CYP 1A2 pouvaient être faiblement augmentées (par exemple la théophylline) ou modérément augmentées (par exemple mélatonine tizanidine).

Les besoins en insuline ou en antidiabétiques oraux peuvent être modifiés en raison d'un effet sur la tolérance au glucose.

Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques menés chez des patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et recevant des médicaments contenant ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, il a été observé des augmentations de transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite

supérieure de la normale (LSN), significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tel que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez des patients traités par le glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, des augmentations des ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir la rubrique 4.3).

Par conséquent, les utilisatrices de Levesialle Continu 20 doivent changer de méthode de contraception (p. ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débiter un traitement avec ces associations de médicaments. Levesialle Continu 20 peut être repris 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

Tests biologiques

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains tests biologiques, y compris les paramètres biochimiques de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénale ou rénale, les concentrations plasmatiques de protéines (de transport), par exemple globuline de liaison aux corticostéroïdes, et les fractions de lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de coagulation et de fibrinolyse et les taux sériques d'acide folique peuvent être réduits. La nature et l'étendue dépendent en partie du dosage des hormones utilisées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Levesialle Continu 20 n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Si la femme tombe enceinte alors qu'elle utilise Levesialle Continu 20, la prise doit être interrompue immédiatement.

Les données d'un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent aucun effet indésirable du lévonorgestrel seul sur le fœtus.

Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Des effets hormonaux indésirables sur le développement du tractus urogénital ne peuvent être complètement exclus. Néanmoins, la plupart des études épidémiologiques actuellement disponibles concernant une exposition involontaire du fœtus aux associations progestatif/œstrogène n'ont pas montré d'effets tératogènes ou fœtotoxiques.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Levesialle Continu 20 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

L'allaitement peut être influencé par les COC car ils sont susceptibles de réduire la quantité de lait maternel et d'en modifier la composition. De petites quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées avec le lait lors de l'utilisation de COC. Chez les enfants allaités, des effets indésirables tels que jaunisse et gonflement des seins ont été rapportés.

Si possible, jusqu'à ce que la mère qui allaite ait complètement sevré son enfant du lait maternel, des méthodes de contraception non hormonales doivent être utilisées.

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

Levesialle Continu 20 n'a qu'un effet négligeable, voire inexistant, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

4.8 Effets indésirables

La prise de contraceptifs oraux combinés a été associée à un risque accru de ce qui suit :

- troubles thromboemboliques artériels et veineux (par exemple thrombose veineuse, embolie pulmonaire, événements cérébrovasculaires [accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique, accident ischémique transitoire], infarctus du myocarde)
- tumeurs bénignes du foie (par exemple, hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique)
- néoplasmes intraépithéliaux cervicaux et carcinome cervical
- carcinome du sein

Pour plus d'informations, voir rubrique 4.4.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1/10$) liés à l'utilisation de Levesialle Continu sont les maux de tête (y compris la migraine), les saignements et les saignements intermenstruels.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation d'éthinylestradiol/levonorgestrel.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)
Infections et infestations		vaginite, y compris candidose			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclus kystes et polypes) cysten en					carcinomes hépatocellulaires
Affections du système immunitaire				réactions allergiques, œdème de Quincke*, réactions anaphylactiques/anaphylactoides sévères avec symptômes respiratoires et circulatoires	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			modifications de l'appétit (augmentation ou diminution), intolérance au glucose		
Affections psychiatriques		changements d'humeur, y compris dépression; changements dans la libido			

Affections du système nerveux	céphalées (y compris migraine)	nervosité, étourdissements, vertiges			
Affections oculaires				intolérance aux lentilles de contact	
Affections vasculaires				trombo-embolie veineuse (VET), trombo-embolie artérielle (ATE)	
Affections gastrointestinales		nausées, vomissements, douleur abdominale	crampes abdominales, flatulances, diarrhée		
Affections hépatobiliaires				ictère cholestatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		acné	éruption cutanée, chloasma possiblement persistant (mélasma), hirsutisme, alopecie, urticaire	erythème noueux, erythème polymorphe	
Affections des organes de reproduction et du sein		sensibilité mammaire, douleur mammaire, écoulement mammaire, dysménorrhée, modifications du flux menstruel, modifications de la zone de transformation cervicale et de l'écoulement cervical, aménorrhée	gonflement des seins		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		rétenion d'eau/œdème			

Investigations		changements de poids (augmenter ou diminuer)	augmentation de la pression artérielle, modifications des taux de lipides sériques, y compris hypertriglycéridémie	diminution des taux sériques d'acide folique**	
----------------	--	--	--	--	--

* Les œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'angio-œdème héréditaire et acquis

** Les taux sériques d'acide folique peuvent être réduits par la thérapie COC. En cas de grossesse survenant peu de temps après l'arrêt du contraceptif oral, une baisse des taux sériques de folate peut être cliniquement pertinente

De plus, les événements indésirables graves suivants ont été rapportés chez des femmes utilisant des COC, qui sont abordés dans la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- Névrite optique (peut entraîner une perte partielle ou totale de la vision), thrombose veineuse rétinienne
- Aggravation des varices
- Pancréatite avec simultanément hypertriglycéridémie sévère
- Colite ischémique
- Troubles au foie (par exemple, hépatite, dysfonctionnement hépatique)
- Maladie de la vésicule biliaire, y compris les calculs biliaires (les COC peuvent entraîner l'apparition d'une maladie de la vésicule biliaire ou l'exacerbation d'une maladie de la vésicule biliaire existante)
- Syndrome hémolytique et urémique
- Herpès gestationis
- Otosclérose
- Exacerbation du lupus érythémateux disséminé
- Exacerbation de la porphyrie
- Exacerbation de la chorée mineure (chorée de Sydenham)
- Exacerbation de la dépression
- Troubles intestinaux inflammatoires chroniques (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique)

Interactions

Des hémorragies intercurrente et/ou un échec de la contraception peuvent résulter d'interactions entre d'autres (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs oraux (voir rubrique 4.5).

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé ; Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Aucun événement indésirable grave n'a été signalé en cas de surdosage. Sur la base d'une expérience générale des contraceptifs oraux combinés, les symptômes qui peuvent se produire dans ce cas sont les suivants : nausées, vomissements, chez les adolescentes, des saignements vaginaux légers. Il n'existe pas d'antidote et le traitement ultérieur doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs et estrogènes en association fixe.
Code ATC : G03AA07

L'effet contraceptif des COC est basé sur l'interaction combinée de différents facteurs. Les principaux facteurs sont l'inhibition de l'ovulation et la modification de la glaire cervicale.

Des études cliniques ont été effectuées chez 1477 femmes âgées de 17 à 49 ans. L'indice global de Pearl calculé à partir de ces études était de 0,84 basé sur 13 cycles de traitement par an.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Ethinylestradiol

Absorption

L'éthinylestradiol administré par voie orale est absorbé rapidement et totalement. Les concentrations sériques maximales d'environ 50 pg/ml sont atteintes entre 1 et 2 heure après la prise d'un comprimé d'éthinylestradiol/levonorgestrel. Pendant l'absorption et le métabolisme de premier passage hépatique, l'éthinylestradiol est largement métabolisé, créant une biodisponibilité orale moyenne d'environ 45% (variation inter-individuelle de 20-65%).

Distribution

L'éthinylestradiol est fortement (environ 98%) mais non spécifiquement lié à l'albumine sérique, et induit une augmentation des concentrations sériques de la SHBG. Le volume de distribution apparent de l'éthinylestradiol est de 2,8 à 8,6 l/kg.

Biotransformation

L'éthinylestradiol est sujet à une conjugaison pré-systémique dans la muqueuse de l'intestin grêle et le foie. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique, formant différents métabolites hydroxylés et méthylés qui sont présents comme métabolites libres ou comme glucuronides ou sulfates conjugués dans le sérum. L'éthinylestradiol est soumis à la circulation entérohépatique.

Elimination

Les taux d'éthinylestradiol dans le sérum diminuent en deux phases caractérisées par des demi-vies d'environ 1 heure et 10 à 20 heures respectivement.

L'éthinylestradiol n'est pas éliminé sous forme inchangée. Ses métabolites sont excrétés selon un ratio urinaire-biliaire de 4:6, et la demi-vie d'élimination est d'environ 1 jour.

Conditions d'équilibre

La concentration d'éthinylestradiol dans le sérum augmente environ de deux fois après la prise continue de comprimés d'éthinylestradiol/levonorgestrel. En raison de la demi-vie variable de la phase terminale dans la clairance sérique et de l'administration quotidienne, l'état d'équilibre est atteint en environ 1 semaine.

Lévonorgestrel

Absorption

Après administration orale, le lévonorgestrel est absorbé rapidement et totalement. Les concentrations sériques maximales d'environ 2,3 ng/ml sont atteintes environ 1,3h après la prise d'un comprimé d'éthinylestradiol/levonorgestrel. La biodisponibilité est proche de 100%.

Distribution

Le lévonorgestrel est lié à l'albumine sérique et à la globuline de liaison des hormones sexuelles (SHBG). Seul 1,1% des concentrations sériques totales de médicament sont présentes comme stéroïde libre, environ 65% sont spécifiquement liées à la SHBG et environ 35% sont liées non spécifiquement à l'albumine. L'augmentation induite par l'éthinylestradiol sur la concentration de SHBG influence la distribution relative du lévonorgestrel en différentes fractions de protéines. L'induction de la protéine de liaison entraîne une augmentation de la fraction liée de SHBG et une diminution de la fraction liée de l'albumine. Le volume apparent de distribution du lévonorgestrel est de 129 l après une dose unique.

Biotransformation

Le lévonorgestrel est principalement métabolisé par réduction du groupe Δ^4 -3-oxo et hydroxylation aux positions 2α , 1β et 16β , suivie d'une conjugaison. La majorité des métabolites circulant dans le sang sont des sulfates de 3α , 5β -tétrahydrolévonorgestrel, tandis que l'élimination s'effectue principalement sous forme de glucuronides.

Une partie du lévonorgestrel inchangé circule également sous forme de 17β -sulfate. La clairance métabolique peut être sujette à plusieurs variations interindividuelles, ce qui peut expliquer en partie les fortes variations observées dans les concentrations de lévonorgestrel chez les utilisateurs.

Élimination

Les taux de lévonorgestrel dans le sérum diminuent en deux phases. La phase terminale se caractérise par une demi-vie d'environ 25 heures. Le lévonorgestrel et ses métabolites sont principalement excrétés dans les urines (40% à 68%) et environ 16% à 48% sont excrétés dans les fèces.

État d'équilibre

Pendant la prise continue de comprimés d'éthinylestradiol/levonorgestrel, les concentrations de levonorgestrel dans le sérum augmentent d'environ trois fois atteignant des conditions d'équilibre au cours de la deuxième moitié du cycle de traitement. La pharmacocinétique du lévonorgestrel est influencée par les taux de SHBG dans le sérum qui sont multipliés par 1,5 à 1,6 après la prise d'estradiol. Par conséquent, le taux de clairance du sérum et le volume de distribution sont légèrement diminués à l'état d'équilibre (0,7 ml/min/kg et environ 100 L).

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de toxicité de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel est bien connu. En raison des différences prononcées entre les espèces, les résultats des tests expérimentaux sur les animaux avec des œstrogènes ne possèdent qu'une valeur prédictive limitée pour l'administration chez l'homme.

Chez les animaux de laboratoire, l'éthinylestradiol a déjà montré un effet létal sur l'embryon à une dose relativement faible. Des malformations du tractus urogénital et une féminisation des fœtus mâles ont été observées. Le lévonorgestrel a montré un effet embryon-létal dans des expérimentations animales et, à fortes doses, un effet virilisant sur les fœtus femelles.

Les études de toxicité pour la reproduction chez le rat, la souris et le lapin n'ont fourni aucune preuve d'un effet tératogène.

Les études précliniques (toxicité générale, génotoxicité, potentiel cancérigène et toxicité pour la reproduction) n'ont pas révélé d'autres effets que ceux qui peuvent être expliqués en fonction du profil hormonal connu de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.

On gardera toutefois à l'esprit que les stéroïdes sexuels peuvent faire progresser la croissance de certains tissus et tumeurs hormonodépendant(e)s.

Evaluation des risques environnementaux

Les études d'évaluation des risques environnementaux ont montré que le lévonorgestrel et l'éthinylestradiol ont des effets sur la reproduction et peuvent présenter un risque pour le milieu aquatique (voir rubrique 6.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés actifs (comprimés roses)

Lactose

Povidone K-30 (E1201)

Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage rose :

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203)

Talc (E553b)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 3350

Laque aluminique rouge Allura AC (E129)

Lécithine de soja (E322)

Oxyde de fer rouge (E172)

Laque aluminique d'indigotine (E132)

Comprimés placebo (comprimés blancs)

Lactose

Povidone K-30 (E1201)

Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage blanc :

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

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

Ce médicament est disponible en boîtes de 1x28 comprimés, 3x28 comprimés, 6x28 comprimés et 13x28 comprimés en plaquettes thermoformées légèrement transparentes en PVC-PVDC/Aluminium.

Chaque plaquette thermoformée contient 21 comprimés actifs (roses) et 7 comprimés placebo (blancs).

Plaquette thermoformée non calendaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le lévonorgestrel et l'éthinylestradiol peuvent présenter un risque pour l'environnement (section 5.3).

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

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

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Allemagne

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE515893

LU : 2018010035

0848302 : 1 x 28 comprimés pelliculés

0848316 : 3 x 28 comprimés pelliculés

0848333 : 6 x 28 comprimés pelliculés

0848347 : 13 x 28 comprimés pelliculés

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

Date de première autorisation : 13/09/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2024

Date d'approbation : 02/2025