

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Noranelle 20 microgrammes/100 microgrammes comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 20 microgrammes d'éthinylœstradiol et 100 microgrammes de lévonorgestrel.

Excipient à effet notoire: chaque comprimé pelliculé contient 36,56 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés ronds, convexes, de couleur blanche à blanc cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire Noranelle doit tenir compte des facteurs de risque individuels actuels de chaque femme, notamment en ce qui concerne la thromboembolie veineuse, et du risque de thromboembolie veineuse avec Noranelle par rapport aux autres contraceptifs hormonaux combinés (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

En cas de grossesse connue ou suspectée, l'utilisation de Noranelle ne doit pas être commencée ou poursuivie.

Mode d'administration

Voie orale

Posologie

Comment prendre Noranelle ?

Les comprimés sont à prendre chaque jour à peu près au même moment, si nécessaire avec un peu de liquide, selon l'ordre indiqué sur la plaquette. Un comprimé doit être pris chaque jour pendant 21 jours consécutifs.

La plaquette suivante doit être débutée après un intervalle de 7 jours sans pilule, durant lequel une hémorragie de privation apparaît habituellement. Celle-ci débute en général 2 à 3 jours après le dernier comprimé et peut ne pas être terminée au moment où la nouvelle plaquette est débutée.

Comment démarrer le traitement par Noranelle ?

- *Aucune contraception hormonale (au cours du mois précédent)*

La prise des comprimés doit débiter au jour 1 du cycle naturel de la femme (c.-à-d. le premier jour de ses menstruations). Il est aussi possible de démarrer entre le deuxième et le cinquième jour des règles mais, dans ce cas, la femme doit être invitée à utiliser une méthode contraceptive non hormonale supplémentaire pendant les 7 premiers jours.

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

De préférence, la femme commencera Noranelle le lendemain du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) de son COC précédent, mais au plus tard le jour suivant l'intervalle habituel sans pilule ou la prise des comprimés placebo de son COC précédent. En cas d'utilisation d'un anneau vaginal ou d'un dispositif transdermique, la patiente commencera à prendre Noranelle de préférence le jour même du retrait de l'anneau ou du patch, ou au plus tard le jour où l'application suivante était prévue.

- *Relais d'une méthode progestative seule (pilule progestative seule, injection, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif*

La patiente peut changer de méthode contraceptive à tout moment du cycle d'une pilule progestative seule (pour un implant ou un SIU: le jour de son retrait ; pour un contraceptif injectable: le jour où l'injection suivante aurait dû avoir lieu) mais, dans tous ces cas, elle doit utiliser une méthode de barrière supplémentaire pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.

- *Après un avortement du premier trimestre*

La patiente peut commencer immédiatement la prise des comprimés. Dans ce cas, elle n'a pas besoin de prendre de mesures contraceptives supplémentaires.

- *Après un accouchement ou un avortement du deuxième trimestre*

Comme le risque d'événements thromboemboliques est élevé dans la période qui suit immédiatement l'accouchement, l'administration de contraceptifs oraux ne doit pas commencer avant 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 doit également être utilisée pendant les 7 premiers jours.

Toutefois, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, la grossesse doit être exclue avant le début effectif de l'utilisation de COC ou la femme doit attendre ses premières règles.

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

Durée de l'administration

Noranelle peut être utilisé aussi longtemps qu'une méthode de contraception hormonale est souhaitée, et que les avantages de la contraception hormonale l'emportent sur les risques pour la santé (pour plus d'informations sur les contrôles réguliers, voir la rubrique 4.4).

Oubli de comprimés

Noranelle contient une faible dose de ces deux hormones. Par conséquent, la marge d'efficacité contraceptive est faible en cas d'oubli d'une pilule.

Si l'oubli du comprimé remonte à **moins de 12 heures**, la protection contraceptive n'est pas réduite. L'utilisatrice doit prendre le comprimé dès qu'elle se rend compte de son oubli et continuer à prendre les suivants au moment habituel.

Si l'oubli du comprimé remonte à **plus de 12 heures**, la protection contraceptive peut être réduite.

Si les hémorragies de privation habituelles n'apparaissent pas après l'administration oubliée, la grossesse doit être écartée avant de commencer une nouvelle plaquette.

L'attitude à avoir en cas d'oubli de comprimés peut être guidée par les deux règles de base suivantes:

1. Il ne faut jamais arrêter la pilule plus de 7 jours.
2. 7 jours de prise continue des comprimés sont nécessaires pour atteindre une suppression adéquate de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

Ainsi, les conseils suivants peuvent être prodigués dans la pratique quotidienne:

● **Semaine 1**

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle se rend compte de son oubli, même si cela signifie qu'elle doit prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite la prise des comprimés suivants au moment habituel. De plus, il faut utiliser une méthode de barrière (préservatifs, par exemple) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours précédents, il faut envisager la possibilité d'une grossesse. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et plus le moment de l'oubli est proche de l'intervalle normal sans comprimés, plus le risque de grossesse est élevé.

● **Semaine 2**

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle se rend compte de son oubli, même si cela signifie qu'elle doit prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite la prise des comprimés suivants au moment habituel. Pour autant que la patiente ait pris correctement ses comprimés au cours des 7 jours précédant l'oubli du premier comprimé, il n'est pas nécessaire d'utiliser de méthodes contraceptives supplémentaires. Cependant, si elle a oublié plus d'un comprimé, elle doit utiliser des précautions contraceptives supplémentaires pendant 7 jours.

● **Semaine 3**

Le risque de réduction de la fiabilité est imminent étant donné la proximité de l'intervalle de 7 jours sans comprimés. Cependant, en ajustant le schéma de prise des comprimés, on peut toujours prévenir une réduction de la protection contraceptive. En choisissant l'une des deux options suivantes, il n'est dès lors pas nécessaire d'utiliser des précautions contraceptives supplémentaires, pour autant que la patiente ait pris tous les comprimés correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, elle doit suivre la première de ces deux options et prendre également des précautions supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle se rend compte de son oubli, même si cela signifie qu'elle doit prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite la prise des comprimés suivants au moment habituel. La plaquette suivante sera débutée dès que celle en cours sera terminée, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'intervalle sans pilule entre les deux plaquettes. Il n'y aura probablement aucune hémorragie de privation jusqu'à la fin de la seconde plaquette, mais l'utilisatrice peut présenter du spotting ou des métrorragies alors qu'elle prend les comprimés.
2. On peut également conseiller à la patiente d'arrêter la plaquette en cours. Elle doit alors respecter un intervalle sans comprimés de 7 jours, en comptant les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, puis poursuivre le traitement avec la plaquette suivante.

Si la patiente a oublié des comprimés et qu'elle n'a pas eu d'hémorragie de privation au cours du premier intervalle normal sans comprimés, il faut envisager la possibilité d'une grossesse.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (p. ex. vomissements ou diarrhée), il se peut que l'absorption ne soit pas complète et des mesures contraceptives supplémentaires sont nécessaires. En cas de vomissements ou de diarrhée sévère dans les 3 à 4 heures suivant la prise du comprimé, un nouveau comprimé (de remplacement) doit être pris le plus vite possible. Si possible, il doit être pris dans les 12 heures suivant le moment de prise habituel. Si plus de 12 heures se sont écoulées, la recommandation relative aux oublis de comprimés, formulée à la rubrique 4.2 « Oubli de comprimés », est applicable. Si la patiente ne souhaite pas modifier ses habitudes d'utilisation, elle devra prendre un ou plusieurs comprimés d'une autre plaquette.

Comment retarder une hémorragie de privation

Pour retarder les règles, la patiente doit débiter une autre plaquette de Noranelle sans respecter d'intervalle sans comprimés. La prolongation de la prise peut durer aussi longtemps qu'elle le souhaite

jusqu'à la fin de la seconde plaquette. Durant cette phase de prolongation, la femme peut présenter des saignements intermenstruels ou du spotting plus fréquemment. Ensuite, après l'intervalle habituel de 7 jours sans comprimés, la prise de Noranelle reprend comme d'habitude.

Pour décaler ses règles à un autre jour de la semaine que celui auquel la femme est habituée, la patiente peut raccourcir l'intervalle sans pilule suivant d'autant de jours qu'elle le souhaite. Plus l'intervalle sans comprimés sera court, plus le risque sera élevé de ne pas présenter d'hémorragie de privation et de présenter une hémorragie intermenstruelle ou du spotting durant la prise de la plaquette suivante (exactement comme lorsqu'on retarde les règles).

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas d'apparition de l'une de ces affections pour la première fois durant l'utilisation du CHC, il faut arrêter immédiatement l'utilisation du médicament.

- Confirmation ou suspicion de grossesse
- Présence ou risque de thromboembolie veineuse
 - Thromboembolie veineuse : actuelle (sous anticoagulants) ou antécédent (p. ex. thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire)
 - Prédisposition génétique ou acquise connue pour la thromboembolie veineuse, comme en cas de résistance à la protéine C activée (y compris mutation du facteur V de Leiden), déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S
 - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4)
 - Risque élevé de thromboembolie veineuse dû à la présence de facteurs de risque multiples (voir rubrique 4.4)
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle
 - Thromboembolie artérielle: actuelle, antécédent (p. ex. infarctus du myocarde) ou état prodromique (p. ex. angor instable)
 - Maladie vasculaire cérébrale: accident vasculaire cérébral en cours, antécédent ou état prodromique (p. ex. accident ischémique transitoire, AIT)
 - Prédisposition génétique ou acquise connue pour la thromboembolie artérielle, comme en cas d'hyperhomocystéinémie et d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique), la valvulopathie thrombogène ou l'arythmie thrombogène
 - Antécédents de migraine avec symptômes neurologiques focaux
 - Risque élevé de thromboembolie artérielle dû à la présence de facteurs de risque multiples (voir rubrique 4.4) ou à la présence d'un facteur de risque grave tel que :
 - diabète s'accompagnant de symptômes vasculaires
 - hypertension non contrôlée
 - dyslipoprotéinémie sévère
 - le tabagisme (voir section 4.4)
- Pancréatite existante ou antérieure si elle est associée à une hypertriglycémie grave
- Présence ou antécédent d'une maladie hépatique sévère, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas normalisées (y compris le syndrome de Dubin-Johnson et le syndrome de Rotor)
- Présence ou antécédent de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes)
- Diagnostic ou suspicion de tumeurs malignes influencées par les stéroïdes sexuels (p. ex. au niveau des organes génitaux ou des seins)
- Saignement vaginal non diagnostiqué
- Aménorrhée non diagnostiquée
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Noranelle est contre-indiqué en administration concomitante avec des médicaments contenant l'association ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir et le dasabuvir, le glécaprévir/pibrentasvir ou le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Raisons de l'arrêt immédiat de la consommation de Noranelle (voir la rubrique 4.3) :

- grossesse ou suspicion de grossesse
- les premiers symptômes d'inflammation des veines ou les symptômes d'une éventuelle thrombose (y compris la thrombose rétinienne), d'une embolie ou d'un infarctus du myocarde (voir "Avertissements" plus loin)
- une pression artérielle constamment élevée avec des valeurs supérieures à 140/90 mmHg. Une nouvelle administration de COC peut être envisagée dès que les valeurs de la pression artérielle se sont normalisées sous traitement antihypertenseur.
- des opérations prévues (au moins 4 semaines à l'avance) et/ou des périodes d'immobilisation plus longues (par exemple après un accident). L'administration doit être reprise au plus tôt 2 semaines après la remobilisation complète.
- la première apparition ou aggravation d'une migraine
- si les maux de tête sont anormalement fréquents, continus ou intenses, ou si des symptômes neurologiques focaux se manifestent soudainement (premiers signes possibles d'une attaque)
- les douleurs abdominales aiguës dans le haut du corps, hypertrophie du foie ou symptômes d'hémorragie intra-abdominale (indications possibles d'une tumeur du foie)
- l'apparition de la jaunisse, de l'hépatite, du prurit généralisé, de la cholestase et des valeurs anormales du foie. Les hormones stéroïdiennes sont métabolisées à un degré moindre chez les patients dont la fonction hépatique est altérée.
- le dérangement aigu du diabète sucré
- l'apparition ou réapparition de la porphyrie

Maladies/facteurs de risque qui nécessitent un suivi médical particulier :

- le tabagisme
- les femmes de plus de 35 ans (voir "Avertissements" plus loin)
- obésité
- troubles cardiaques et rénaux, la substance active éthinylestradiol pouvant entraîner une rétention d'eau
- phlébite superficielle, forte tendance aux varices, troubles circulatoires périphériques, car ils peuvent être associés à l'apparition de thromboses
- augmentation de la tension artérielle (supérieure à 140/90 mmHg)
- migraines
- dépressions
- épilepsie. Si les crises d'épilepsie augmentent avec Noranelle, l'utilisation d'autres méthodes contraceptives doit être envisagée.
- altération de la tolérance au glucose/diabète sucré. Les COC pouvant affecter la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose, la dose nécessaire d'insuline ou d'autres médicaments antidiabétiques peut changer.
- troubles du métabolisme lipidique. Le lévonorgestrel, la fraction progestative de l'éthinylestradiol/Levonorgestrel, peut entraîner une augmentation des lipoprotéines de basse densité (LDL). La posologie d'un traitement hypolipidémiant existant doit être modifiée si nécessaire. Chez les utilisatrices présentant des troubles du métabolisme lipidique, l'éthinylestradiol, l'œstrogène, peut conduire à des élévations sévères des triglycérides plasmatiques et à des pancréatites et autres complications (voir section 4.3).
- chez les femmes présentant une dyslipidémie non contrôlée, des méthodes contraceptives alternatives doivent être envisagées
- anémie drépanocytaire
- chorée mineure (Sydenham)
- antécédents de maladies hépatiques
- maladie de la vésicule biliaire
- fibromes dans l'utérus
- maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)
- otospongiose

- Lupus érythémateux
- syndrome hémolytique et urémique
- immobilisation prolongée (voir aussi sous « Raisons de l'arrêt immédiat de la prise »).

Mises en garde

En présence de l'une des situations ou de l'un des facteurs de risque évoqués ci-dessous, l'adéquation de Noranelle doit être discutée avec la patiente.

En cas d'aggravation ou de première apparition de l'une de ces maladies ou de l'un de ces facteurs de risque, la patiente doit être invitée à contacter son médecin pour déterminer si elle doit continuer à prendre Noranelle.

Risque de thromboembolie veineuse (TEV)

L'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné augmente le risque de thromboembolie veineuse (TEV) par rapport à la non-utilisation. Les produits contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible.

La décision d'utiliser Noranelle ne doit être prise qu'après une discussion avec la femme, en s'assurant qu'elle comprend ce qui suit :

- **le risque de TEV lors de l'utilisation de Noranelle,**
- **la façon dont ses facteurs de risque individuels existants affectent ce risque et que le risque de TEV est le plus élevé au cours de la première année d'utilisation.**

Il est également prouvé que le risque augmente si l'utilisation des CHC est reprise après une interruption de 4 semaines ou plus.

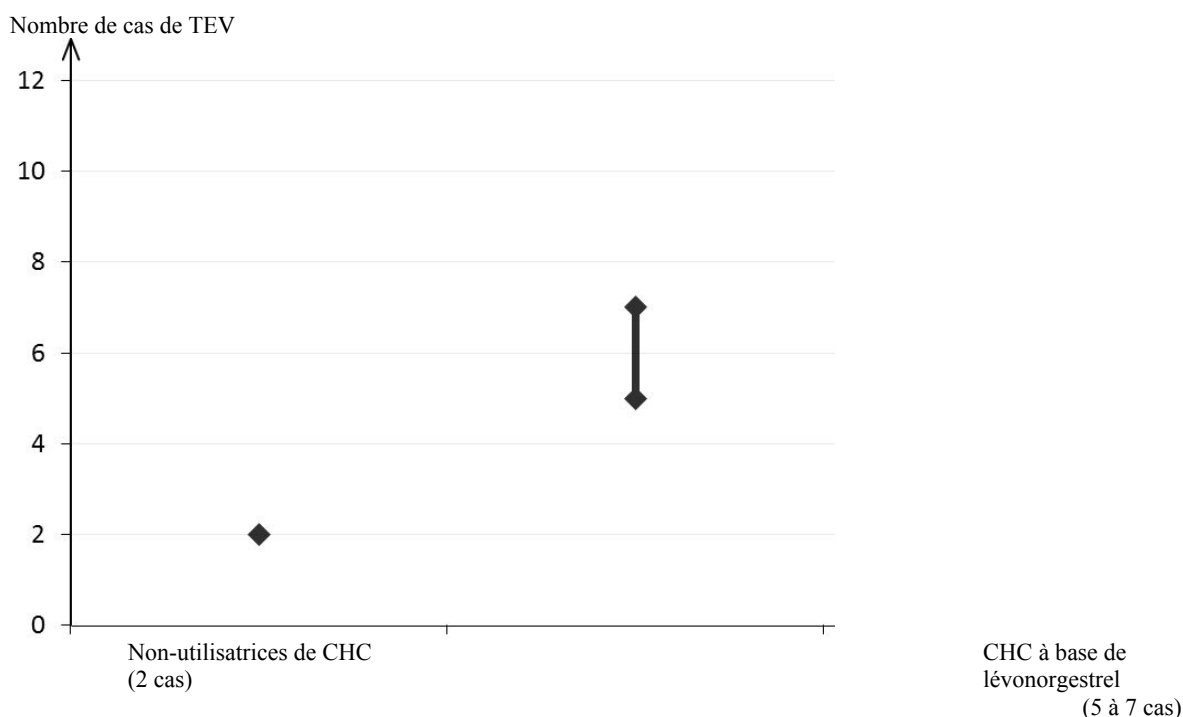
Sur 10 000 femmes qui ne prennent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 développeront une TEV sur un an. Toutefois, chez certaines femmes, le risque peut être nettement supérieur en fonction des facteurs de risque pré-existants (voir ci-dessous).

Environ 6¹ femmes sur 10 000 qui utilisent un CHC à base de lévonorgestrel et qui ne sont pas enceintes développeront une TEV sur une période d'un an.

Le nombre de TEV par an est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou la période post-partum. Une TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes par an

¹ Point médian de la plage de 5 à 7 femmes pour 10 000 femmes-années, d'après un risque relatif correspondant aux CHC à base de lévonorgestrel par rapport aux non-utilisatrices d'environ 2,3 à 3,6.



On a rapporté des cas extrêmement rares de thrombose dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. au niveau des veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes chez les utilisatrices de CHC.

Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thromboemboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut significativement augmenter chez les femmes présentant des facteurs de risque supplémentaires, en particulier s'il s'agit de facteurs de risque multiples (voir tableau).

Noranelle est contre-indiqué chez les patientes présentant de multiples facteurs de risque, qui leur confèrent un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Si une patiente présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des facteurs individuels, dans ce cas, il faut alors tenir compte de son risque global de TEV. Si le rapport bénéfice/risque est considéré négatif, 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)	Le risque augmente sensiblement avec l'IMC. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont également présents.
Immobilisation prolongée, chirurgie majeure, toute chirurgie des jambes ou du bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur	Dans ces situations, il est conseillé d'interrompre la prise de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne la reprendre qu'après un délai de deux semaines après remobilisation complète. Une autre méthode de contraception doit être utilisée pour éviter une grossesse non désirée.
Remarque: toute immobilisation temporaire, y	Il faut envisager un traitement antithrombotique si la prise de <u>Noranelle</u> n'a

Facteur de risque	Commentaire
compris les voyages en avion > 4 heures, peut également représenter un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes ayant d'autres facteurs de risque.	pas été interrompue à l'avance.
Présence d'antécédents familiaux positifs (thromboembolie veineuse chez un frère/une sœur ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, à savoir avant 50 ans)	Si l'on suspecte une prédisposition génétique, il faut adresser la patiente à un spécialiste avant de prendre une décision concernant l'utilisation de tout CHC.
Autres pathologies associées à la thromboembolie veineuse	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Âge	En particulier au-delà de 35 ans
Au cours des 4 premières semaines suivant un accouchement ou un avortement du deuxième trimestre	Voir également la rubrique 4.2

Il n'existe aucun consensus concernant le rôle éventuel de la présence de varices et d'une thrombophlébite superficielle dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

Il convient de prendre en compte le risque accru de thrombo-embolie pendant la grossesse, surtout lors des 6 semaines de post-partum (pour des informations relatives à la grossesse et l'allaitement, voir rubrique 4.6).

Symptômes de thrombo-embolie veineuse (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 thrombose veineuse profonde peuvent inclure:

- gonflement unilatéral de la jambe ou du pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité de la jambe pouvant être ressentie uniquement en station debout ou en marchant ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire peuvent inclure:

- essoufflement soudain inexplicable ou respiration rapide ;
- toux soudaine pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- rythme cardiaque rapide ou irrégulier.

Certains de ces symptômes (comme l'essoufflement ou la toux) ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des événements plus communs ou moins graves (p. ex. infection des voies respiratoires).

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

Si l'obstruction se produit dans un œil, les symptômes peuvent aller d'une vision trouble indolore jusqu'à une perte de la vision. Une perte de vision peut parfois survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et une augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident vasculaire cérébral (p. ex. AIT ou AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de thrombo-embolie artérielle

Chez les utilisatrices de CHC, le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident vasculaire cérébral augmente en présence de facteurs de risque (voir tableau). Noranelle est contre-indiqué chez les patientes ayant un facteur de risque grave ou plusieurs facteurs de risque de thromboembolie artérielle qui lui confèrent un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3). Si une patiente présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des facteurs individuels, il faut alors tenir compte de son risque global dans ce cas. Si le rapport bénéfice/risque est considéré négatif, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : facteurs de risque de thromboembolie artérielle

Facteur de risque	Commentaire
Âge	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Les patientes doivent être encouragées à arrêter de fumer si elles veulent utiliser un CHC. Il est fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent à fumer d'utiliser une autre méthode de contraception.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	Le risque augmente sensiblement avec l'augmentation de l'IMC. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes qui cumulent d'autres facteurs de risque
Présence d'antécédents familiaux positifs (thromboembolie artérielle chez un frère/une sœur ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, à savoir avant 50 ans)	Si l'on suspecte une prédisposition génétique, il faut adresser la patiente à un spécialiste avant de prendre une décision concernant l'utilisation de tout CHC.
Migraine	Une augmentation de la fréquence ou de la sévérité des épisodes de migraine durant l'utilisation de CHC (qui peut être le signe prodromique d'un événement cérébrovasculaire) peut justifier son arrêt immédiat.
Autres pathologies associées à des événements vasculaires indésirables	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de thromboembolie artérielle

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:

- faiblesse soudaine ou sensation d'engourdissement du visage, du bras ou de la jambe, touchant surtout un côté du corps ;
- difficultés soudaines à marcher, sensation vertigineuse, perte d'équilibre ou de coordination ;
- confusion soudaine, difficulté d'élocution ou de compréhension ;
- vision trouble au niveau d'un œil ou des deux yeux ;
- mal de tête soudain, sévère ou prolongé sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans convulsions.

Les symptômes temporaires suggèrent un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes d'un infarctus du myocarde peuvent inclure:

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement du thorax, du bras ou sous le sternum ;
- gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras et l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou d'étouffement ;
- suées, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse intense, anxiété ou essoufflement ;
- rythme cardiaque rapide ou irrégulier.

• Tumeurs

Col de l'utérus

Lors de certaines études épidémiologiques, on a rapporté un risque accru de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de longue durée de COC (> 5 ans), mais il existe toujours une controverse concernant la mesure dans laquelle cette observation est attribuable aux effets confondants du comportement sexuel et d'autres facteurs tels que l'infection par le papillomavirus humain (HPV).

Sein

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a rapporté que les femmes utilisant un COC présentent un risque relatif légèrement accru (RR = 1,24) de développer un cancer du sein. Le risque accru diminue progressivement au cours des 10 années suivant l'arrêt de l'utilisation du COC. Vu que le risque de cancer est rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation du nombre de diagnostics de cancer du sein chez les femmes utilisant ou ayant récemment utilisé un COC est faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études ne fournissent aucun élément démontrant un lien de causalité. Le schéma de risque accru observé peut être dû à un diagnostic de cancer du sein plus précoce chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC ou à une combinaison de ces deux éléments. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices tendent à être cliniquement moins avancés que les cancers diagnostiqués chez les femmes qui n'ont jamais utilisé de COC.

Hépatique

On a rapporté des cas rares de tumeurs hépatiques bénignes et des cas encore plus rares de tumeurs hépatiques malignes chez les utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont donné lieu à des hémorragies intra-abdominales potentiellement fatales. Il faut envisager le diagnostic de tumeur hépatique dans le diagnostic différentiel en cas de douleur sévère au niveau de la région supérieure de l'abdomen, d'hépatomégalie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale survenant chez des utilisatrices de COC.

• Autres pathologies

Hypertriglycéridémie

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

Hypertension

Même si l'on a rapporté de légères augmentations de la tension artérielle chez de nombreuses femmes prenant des COC, les élévations cliniquement significatives sont rares. L'arrêt immédiat de l'utilisation du COC ne se justifie que dans ces rares cas. Si, durant l'utilisation d'un COC en présence d'une hypertension préexistante, les valeurs constamment élevées ou une augmentation significative de la tension artérielle ne répondent pas de manière adéquate au traitement antihypertenseur, le COC doit être arrêté. Lorsqu'on l'estime nécessaire, on peut reprendre l'utilisation du COC si le traitement antihypertenseur a permis la restauration de valeurs tensionnelles normales.

Dépressions

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.

Angioœdème

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes de l'angioœdème héréditaire et acquis.

Troubles de la fonction hépatique

Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à ce que les marqueurs de la fonction hépatique reviennent à la normale. En cas de récurrence d'un ictère et/ou d'un prurit cholestatique qui était déjà survenu lors d'une grossesse ou lors d'une utilisation antérieure de stéroïdes sexuels, il est nécessaire d'interrompre la prise du COC.

Cholestase

Chez les femmes ayant des antécédents de cholestase ou ayant eu une cholestase lors d'une grossesse précédente, cette maladie est plus susceptible de survenir lors de l'utilisation de contraceptifs oraux combinés.

Si ces patientes utilisent un contraceptif oral combiné, elles doivent être surveillées attentivement et si la maladie réapparaît, l'utilisation du contraceptif oral doit être interrompue.

Chloasma

Un chloasma peut parfois survenir, surtout chez les femmes ayant des antécédents de chloasma durant la grossesse. Les femmes ayant une tendance au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets pendant la prise des COC.

Maladies oculaires

Des cas de thrombose des vaisseaux rétiniens ont été rapportés lors de l'utilisation d'associations d'ACO, ce qui peut entraîner une perte partielle, voire totale, de la vision. En cas de signes ou de symptômes, tels que des modifications de la vision, un gonflement du globe, une vision double, un œdème papillaire ou des modifications vasculaires de la rétine, les contraceptifs oraux combinés doivent être interrompus et la cause doit être déterminée immédiatement.

Autres informations

Bien que les COC puissent exercer un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, il n'existe aucun élément démontrant la nécessité de modifier le schéma thérapeutique chez les diabétiques utilisant des COC faiblement dosés (contenant < 0,05 mg d'éthinylœstradiol). Néanmoins, il faut surveiller attentivement les femmes diabétiques, en particulier au début de l'utilisation du COC.

L'aggravation d'une dépression endogène, d'une épilepsie, d'une maladie de Crohn et d'une colite ulcéreuse a été observée sous COC.

On a rapporté la survenue ou l'aggravation des affections suivantes, tant en cas de grossesse que lors d'utilisation de COC, mais les preuves relatives à l'association avec l'utilisation de COC sont peu concluantes: ictère et/ou prurit lié à une cholestase ; lithiase biliaire ; porphyrie ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome hémolytique et urémique ; chorée de Sydenham ; herpès gestationis ; perte d'audition liée à l'otosclérose.

Informations importantes concernant les autres excipients de Noranelle

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

Examen médical/consultation médicale

Avant l'instauration ou la réinstauration d'un traitement par Noranelle, il faut s'informer des antécédents médicaux complets (y compris des antécédents familiaux) et exclure une grossesse. Il convient de mesurer la tension artérielle et de réaliser un examen clinique orienté sur les contre-indications (voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention de la patiente sur les informations concernant les thromboses veineuses et artérielles, en abordant également le risque lié à Noranelle par rapport aux autres CHC, les symptômes de thromboembolie veineuse et artérielle, les facteurs de risque connus et les mesures à prendre en cas de suspicion de thrombose.

Il y a également lieu d'informer la patiente de la nécessité de lire attentivement la notice d'information du patient et de suivre les conseils donnés. Il faut déterminer la fréquence et la nature des examens sur la base des directives établies et les adapter de manière individuelle à chaque femme.

Il convient d'avertir les utilisatrices de CHC qu'ils ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles.

Réduction 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 (voir rubrique 4.2) ou de prise concomitante de médicaments (voir rubrique 4.5).

Si les COC's et le millepertuis sont pris en même temps, une méthode contraceptive non hormonale supplémentaire est recommandée (voir la rubrique 4.5).

Diminution du contrôle du cycle

Comme c'est le cas avec tous les COC, des saignements irréguliers (spotting ou saignements intermenstruels) peuvent survenir, surtout lors des premiers mois d'utilisation. Par conséquent, l'évaluation de tout saignement irrégulier ne présente d'intérêt qu'après un intervalle d'adaptation d'environ trois cycles. Des saignements irréguliers (tachetures ou métrorragies) au cours des six premiers mois d'utilisation ont été signalés chez plus de 50 % des femmes prenant des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol/du lévonorgestrel.

Si les irrégularités hémorragiques persistent ou surviennent après des cycles auparavant réguliers, il faut envisager des causes non hormonales et il convient de prendre des mesures diagnostiques en vue d'exclure la présence d'une tumeur ou d'une grossesse. Ces mesures peuvent inclure la réalisation d'un curetage.

Si les deux ont été exclus, Noranelle peut être repris ou la femme peut passer à une autre préparation. Si le COC n'est pas pris régulièrement ou est pris en combinaison avec certains autres médicaments, des saignements peuvent se produire pendant le cycle, ce qui pourrait être une indication d'une efficacité contraceptive réduite (voir les rubriques 4.2 et 4.5).

Chez certaines femmes, l'hémorragie de privation peut ne pas survenir durant l'intervalle sans comprimés. Si le COC a été pris selon les instructions décrites sous la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Néanmoins, si le COC n'a pas été pris selon ces instructions avant la première hémorragie de privation absente, ou si deux hémorragies de privation ne sont pas survenues successivement, il faut exclure la présence d'une grossesse avant de poursuivre l'utilisation du COC.

Le retour à un cycle normal peut prendre plus de temps après l'arrêt des contraceptifs hormonaux. Chez certaines femmes, une aménorrhée (éventuellement avec anovulation) ou une oligoménorrhée peuvent survenir, en particulier si ces troubles du cycle sont antérieurs.

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

Remarque: les informations de prescription des produits concomitants doivent être consultées pour connaître les interactions éventuelles.

- **Influence d'autres médicaments sur Noranelle**

Des interactions peuvent se produire avec des médicaments qui induisent les enzymes microsomiales. Cela peut entraîner une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et provoquer une hémorragie de privation et/ou l'échec du contraceptif.

Prise en charge

L'induction enzymatique peut déjà s'observer après quelques jours de traitement. Elle est généralement à son maximum au bout de quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut se poursuivre pendant environ 4 semaines.

Traitement de courte durée

Les femmes sous traitement par inducteurs enzymatiques doivent temporairement utiliser une méthode barrière ou une autre méthode contraceptive en plus du COC. La méthode barrière doit s'utiliser pendant toute la durée du traitement concomitant ainsi que pendant les 28 jours qui suivent l'arrêt de celui-ci.

Si le traitement se poursuit après que la patiente arrive à la fin de sa plaquette de 21 comprimés de COC, elle devra commencer la plaquette suivante directement après la précédente sans respecter la semaine habituelle sans comprimés.

Traitement de longue durée

Pour les femmes sous traitement chronique par des substances actives ayant un effet inducteur sur les enzymes hépatiques, une autre méthode contraceptive fiable, non hormonale, est recommandée.

Réduction de l'absorption

Les médicaments qui augmentent la motilité gastro-intestinale, tels que le métoprolol, peuvent réduire l'absorption des hormones.

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:

Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine et médicaments contre le VIH ritonavir, névirapine et éfavirenz et éventuellement aussi felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate et produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Les suppléments à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisés en même temps que les comprimés de Noranelle car ceux-ci peuvent réduire l'efficacité contraceptive du Noranelle. Des hémorragies et des grossesses non désirées ont été signalées. L'effet enzymatique peut durer jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement au millepertuis.

Substances dont les effets sur la clairance des COC sont variables:

Lors de leur administration concomitante avec un COC, beaucoup d'associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidiques, y compris les associations avec inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations

plasmatiques d'œstrogènes ou de progestogènes. L'effet final de ces modifications peut parfois revêtir une importance clinique.

En conséquence, les informations de prescription des médicaments contre le VIH ou le VHC pris simultanément doivent être consultées pour connaître les interactions éventuelles et les recommandations. En cas de doute, une méthode de contraception barrière supplémentaire doit être utilisée par les femmes sous traitement par inhibiteurs de protéases ou inhibiteurs de transcriptase inverse non nucléosidiques.

Les substances actives suivantes peuvent augmenter la concentration sérique des stéroïdes sexuels contenus dans le Noranelle (inhibiteurs d'enzymes)

- les substances actives qui empêchent l'éthinylœstradiol de pénétrer dans l'estomac/la paroi intestinale, telles que l'acide ascorbique ou le paracétamol
- l'atorvastatine (augmentation de 20 % de la CUA de l'éthinylœstradiol)
- les substances actives qui inhibent les enzymes microsomales du foie (inhibiteurs forts et modérés du CYP 3A4), telles que les agents antimycotiques imidazole (par exemple, itraconazole, voriconazole, fluconazole), le vérapamil, les macrolides (par exemple, clarithromycine, érythromycine, troléandomycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse, peuvent augmenter les niveaux plasmatiques d'œstrogènes ou de progestatifs ou des deux.

Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques) :

La pertinence clinique des interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques n'est pas connue.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques des œstrogènes ou des progestogènes ou des deux.

Il a été montré que des doses d'étoricoxib allant de 60 à 120 mg/jour peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'éthinylœstradiol d'un facteur 1,4 à 1,6, respectivement, lorsqu'elles sont administrées en même temps qu'un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylœstradiol.

- **Effets de Noranelle sur d'autres médicaments**

La troléandomycine peut augmenter le risque de cholestase intrahépatique si elle est administrée en même temps que les COC.

Les contraceptifs oraux combinés peuvent affecter le métabolisme de certaines autres substances actives. Ainsi, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent augmenter (p. ex. ciclosporine) ou diminuer (p. ex. lamotrigine).

Le Noranelle peut affecter le métabolisme d'autres substances actives :

- par l'inhibition des enzymes microsomales hépatiques, ce qui entraîne des concentrations sériques élevées de substances actives telles que le diazépam (et un certain nombre d'autres benzodiazépines), la cyclosporine, la théophylline, la mélatonine, la tizanidine et les glucocorticoïdes,
- par l'induction d'une glucuronidation hépatique entraînant une diminution des taux sériques, par exemple, de clofibrate, de morphine, de lorazépam (ainsi que de certaines autres benzodiazépines) et de lamotrigine.

L'éthinylœstradiol *in vitro* est un inhibiteur réversible des CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2 ainsi qu'un inhibiteur basé sur le mécanisme des CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2. Lors des essais cliniques, l'utilisation d'un contraceptif hormonal contenant de l'éthinylœstradiol n'a pas entraîné d'augmentation, sinon très légère, des taux plasmatiques de substrats du CYP3A4 (p. ex. midazolam), alors que les taux plasmatiques de substrats de CYP1A2 ont pu être augmentés légèrement (p. ex. théophylline) ou modérément (p. ex. tizanidine).

Les besoins en insuline ou autres antidiabétiques oraux peuvent être différents en raison d'une modification de 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 l'ombitasvir/le paritaprevir/le ritonavir et le dasabuvir, avec ou sans la 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/le pibrentasvir ou le sofosbuvir/le velpatasvir/le 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).

C'est pourquoi les utilisatrices de Noranelle doivent adopter un autre mode de contraception (par ex. un contraceptif contenant uniquement un progestatif ou une méthode non hormonale) avant de commencer un traitement avec ces associations de médicaments. Noranelle peut être repris 2 semaines après l'arrêt du traitement avec ces associations de médicaments.

- **Analyses de laboratoire**

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, y compris les paramètres biochimiques de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénale ou rénale ; les concentrations plasmatiques de protéines (de transport), comme la transcortine et les fractions de lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de coagulation et fibrinolyse. Les modifications restent généralement comprises dans les valeurs normales du laboratoire.

Le type et l'ampleur des effets dépendent en partie de la dose des hormones utilisées.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Noranelle n'est pas indiqué pendant la grossesse. Avant de commencer le traitement, il convient d'exclure la possibilité d'une grossesse.

Si une grossesse survient pendant la prise de Noranelle, ce médicament doit être immédiatement arrêté.

Les données provenant d'un nombre limité de grossesses exposées montrent que le lévonorgestrel seul n'a pas d'effets indésirables sur le fœtus.

Des études animales ont montré une toxicité pour la reproduction (voir section 5.3). Des effets indésirables sur le développement du tractus urogénital dus à l'action hormonale des substances actives ne peuvent être exclus. Toutefois, la plupart des études épidémiologiques portant sur l'exposition involontaire du fœtus à des combinaisons de gestagènes et d'œstrogènes n'ont pas révélé d'effets tératogènes ou fœtotoxiques.

Allaitement

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement car il peut réduire la production de lait et de petites quantités de substances actives peuvent être excrétées dans le lait. Des effets secondaires tels que la jaunisse et l'engorgement des seins ont été rapportés chez des enfants allaités. Si possible, des méthodes contraceptives non hormonales doivent être utilisées jusqu'à ce que la mère qui allaite ait complètement sevré son enfant.

Lors de la reprise de Noranelle, il faut prendre en compte le risque accru de thromboembolie veineuse pendant la période du post-partum (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

On n'a pas observé d'effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines chez les utilisatrices de COC.

4.8 Effets indésirables

Description de certains effets indésirables

L'administration de contraceptifs oraux combinés est associée à un risque accru de :

- de maladies thromboemboliques artérielles et veineuses (par exemple, thromboses veineuses, embolies pulmonaires, accidents vasculaires cérébraux [accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques, accidents ischémiques transitoires], crises cardiaques)
- les tumeurs bénignes du foie (par exemple, hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique)
- les néoplasies cervicales intraépithéliales et le carcinome cervical
- cancer du sein

Voir la rubrique 4.4 pour plus d'informations.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1/10$) associés à l'utilisation de Noranelle sont des céphalées (y compris migraine), du spotting et des hémorragies intermenstruelles.

En outre, les réactions indésirables suivantes ont été signalées lors de l'utilisation de contraceptifs oraux combinés à base d'éthinylœstradiol et lévonorgestrel. Les catégories suivantes ont été définies pour indiquer la fréquence des réactions indésirables :

Fréquence des effets indésirables:

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:	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée:	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Classes de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables					Fréquence indéterminée
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	
Infections et infestations		Vaginite, y compris candidose				
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)					Carcinome hépatocellulaire	
Affections du système immunitaire				Réactions allergiques, angioœdème*, réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes sévères s'accompagnant de symptômes		Exacerbation des symptômes de l'angioedème héréditaire et acquis.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
				respiratoires et circulatoires		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Modification de l'appétit (augmentation ou réduction), intolérance au glucose			
Affections psychiatriques		Sautes d'humeur, y compris dépression ; modifications de la libido				
Affections du système nerveux	Maux de tête (y compris les migraines)	Nervosité, stupeur et vertiges				
Affections oculaires				Incompatibilité avec les lentilles de contact		
Affections gastro-intestinales		Nausées, vomissements, douleurs abdominales	Crampes abdominales et ballonnements, diarrhée			
Affections hépatobiliaires				Ictère cholestatique		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné	Rash, chloasma (mélasme) parfois persistant, hirsutisme, alopecie, urticaire	Érythème noueux Érythème polymorphe		
Affections des organes de reproduction et du sein	tachetures, saignements de percée	Douleur mammaire, sensibilité des seins, sécrétion des glandes mammaires, dysménorrhée, modifications du flux menstruel, modifications au niveau du col utérin et des sécrétions cervicales, aménorrhée	Gonflement du sein			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Rétention de liquide/œdème				
Affections vasculaires				Thromboembolie veineuse, thromboembolie artérielle		
Investigations		Modification du	Élévation de la	Diminution du taux		

Classes de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
		poids (augmentation ou réduction)	tension artérielle, modifications des valeurs des lipides sanguins, y compris hypertriglycémie	d'acide folique sérique (Le traitement par COC peut diminuer les taux d'acide folique sérique. En cas de grossesse survenant peu de temps après l'interruption du contraceptif oral, la diminution des taux d'acide folique sérique peut revêtir une importance clinique.)		

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés avec l'utilisation des COC. Leur fréquence ne peut être calculée sur base des cas rapportés.

- Inflammation du nerf optique (pouvant donner lieu à une perte de vision partielle ou totale), thrombose des vaisseaux rétiens
- Exacerbation de varices
- Pancréatite avec hypertriglycémie sévère simultanée
- Colite ischémique
- Atteinte hépatique (p. ex. hépatite, dysfonctionnement hépatique)
- Pathologie de la vésicule biliaire, y compris calculs biliaires (l'utilisation de contraceptifs oraux combinés peut provoquer une pathologie biliaire ou aggraver une pathologie biliaire préexistante)
- Syndrome hémolytique et urémique
- Herpès gestationnel
- Otosclérose
- Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé
- Exacerbation d'une porphyrie
- Exacerbation d'une chorée de Sydenham
- Aggravation d'une dépression
- Maladies intestinales inflammatoires chroniques (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique)
- Endométriose, fibrome utérin
- Épilepsie.

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:

En Belgique: l'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.

En 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

Aucune réaction indésirable grave due à un surdosage n'a été signalée. Les symptômes d'un surdosage de contraceptifs oraux peuvent inclure des nausées, des vomissements, une sensibilité des seins, des vertiges, des douleurs d'estomac, une somnolence/fatigue ; des saignements vaginaux peuvent survenir chez les femmes et les jeunes filles. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: progestatifs et œstrogènes en association fixe
Code ATC: G03AA07

Les études cliniques ont été menées avec un autre contraceptif oral combiné contenant de l'éthinylœstradiol 20 microgrammes et du lévonorgestrel 100 microgrammes chez un total de 2 498 femmes âgées de 18 à 40 ans. L'indice de Pearl calculé sur la base de ces études était d'environ 0,69 (intervalle de confiance à 95 % 0,30 – 1,36), pour un total de 15 026 cycles.

Mécanisme d'action

L'effet contraceptif de Noranelle est basé sur l'interaction de divers facteurs, dont les plus importants seraient l'inhibition de l'ovulation et les modifications de la glaire cervicale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lévonorgestrel

Absorption

Le lévonorgestrel est absorbé rapidement et complètement après administration orale et les concentrations sériques maximales de lévonorgestrel, soit environ 2,3 ng/ml, sont atteintes approximativement 1,3 heures après la prise. La biodisponibilité est proche de 100 %.

Distribution

Les taux sériques de lévonorgestrel diminuent en deux phases. La phase terminale est marquée par une demi-vie d'environ 25 heures.

Le lévonorgestrel se lie à l'albumine sérique et à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG). Seulement 1,1 % de la concentration sérique totale du médicament se retrouve sous forme de stéroïde libre, environ 65 % sont spécifiquement liés à la SHBG et environ 35 % sont liés de façon non spécifique à l'albumine. L'augmentation de la SHBG induite par l'éthinylœstradiol influence la distribution relative du lévonorgestrel parmi les diverses fractions protéiques. L'induction de la protéine porteuse entraîne une augmentation de la fraction liée à la SHBG et une diminution de la fraction liée à l'albumine. Le volume de distribution apparent du lévonorgestrel est de 129 l après une dose unique.

Biotransformation

Le lévonorgestrel est essentiellement métabolisé par réduction sur le groupe Δ^4 -3-oxo et hydroxylation en positions 2 α , 1 β et 16 β , suivie d'une conjugaison. La majorité des métabolites circulant dans le sang sont des dérivés sulfates du 3 α , 5 β -tétrahydro-lévonorgestrel qui s'éliminent principalement sous forme de glucuroconjugés. Une partie du lévonorgestrel inchangé circule également sous forme de dérivés 17 β -sulfate. La clairance métabolique peut varier d'une personne à l'autre, ce qui pourrait expliquer certaines des fluctuations importantes observées au niveau des concentrations de lévonorgestrel chez les utilisatrices.

Élimination

Le lévonorgestrel et ses métabolites s'éliminent principalement par voie urinaire (40 à 68 %) et par voie fécale (environ 16 à 48 %).

Conditions d'équilibre

Lors d'une utilisation continue de Noranelle, les taux sériques de lévonorgestrel sont approximativement triplés et atteignent l'état d'équilibre lors de la seconde moitié du cycle de traitement. La pharmacocinétique du lévonorgestrel est influencée par les taux sériques de SHBG, qui augmentent d'un facteur approximatif de 1,5 à 1,6 durant l'administration d'œstradiol. Pour cette

raison, à l'état d'équilibre, la vitesse de clairance sérique et le volume de distribution sont légèrement réduits (0,7 ml/min/kg et environ 100 l).

Éthinylœstradiol

Absorption

Après administration orale, l'éthinylœstradiol est absorbé rapidement et totalement. Les concentrations sériques maximales sont d'environ 50 pg/ml et sont atteintes dans les 1-2 heures suivant l'administration du comprimé. Durant l'absorption et le premier passage hépatique, l'éthinylœstradiol subit un métabolisme important, donnant lieu à une biodisponibilité orale moyenne d'environ 45 %.

Distribution

Les taux sériques d'éthinylœstradiol diminuent en deux phases, avec respectivement des demi-vies d'environ 1 heure et 10 à 20 heures. L'éthinylœstradiol se lie principalement (environ 98 %) mais de manière non spécifique à l'albumine sérique, et induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG. Le volume de distribution apparent de l'éthinylœstradiol est de 2,8 à 8,6 l/kg.

Biotransformation

L'éthinylœstradiol est soumis à une conjugaison pré-systémique dans la muqueuse de l'intestin grêle et dans le foie. L'éthinylœstradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique, mais une large variété de métabolites hydroxylés et méthylés sont formés et retrouvés sous forme de métabolites libres et de dérivés glucuroconjugués et sulfoconjugués. L'éthinylœstradiol est soumis à une circulation entérohépatique.

Élimination

L'éthinylœstradiol n'est pas éliminé sous forme inchangée. Les métabolites s'éliminent par voie urinaire et biliaire selon un rapport 4:6.

Conditions d'équilibre

Lors d'une utilisation continue de Noranelle, les concentrations sériques d'éthinylœstradiol sont approximativement doublées. En raison de l'administration quotidienne et de la demi-vie variable de la phase terminale de la clairance sérique, l'état d'équilibre est atteint après environ 1 semaine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de toxicité de l'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel est bien connu. Les conclusions d'expérimentations animales avec des œstrogènes n'ont qu'une valeur prédictive limitée pour l'utilisation dans l'espèce humaine en raison de différences marquées entre les espèces. L'éthinylœstradiol a montré un effet embryolétal dans des expérimentations animales, à une posologie relativement faible ; on a observé des malformations des voies uro-génitales et une féminisation des fœtus mâles ; le lévonorgestrel a produit un effet embryolétal dans des expérimentations animales et un effet virilisant sur les fœtus femelles à haute dose. Des études de toxicité sur la reproduction, conduites chez des rats, des souris et des lapins, n'ont pas révélé d'indications d'effet tératogène. Les données précliniques pour l'éthinylœstradiol et le lévonorgestrel, issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, à l'exception des risques déjà décrits dans les autres rubriques du résumé des caractéristiques du produit.

Cependant, il faut garder à l'esprit que les stéroïdes sexuels favorisent la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Gélatine

Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

Hypromellose (3 cps)

Macrogol 4000

Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PVC/PVDC aluminium ou emballages en PP/COC/PP aluminium contenant 21 comprimés pelliculés (emballages-calendriers).

Présentations :

1x 21, 3x 21, 6x 21, 13x 21 comprimés pelliculés

100x 21 comprimés pelliculés (conditionnement pour les hôpitaux)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

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

Ceres Pharma SA

Kortrijksesteenweg 1091 bus B

B-9051 Sint-Denijs-Westrem

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE370544

BE370553

LU2021050086 – 0909232 (1x21) – 0909246 (3x21) – 0909263 (6x21) – 0909277 (13x21) – 0909281 (200x21)

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

Date de première autorisation : 01/06/2010

Date de dernier renouvellement : 09/11/2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE/ DATE D'APPROBATION DU TEXTE

11/2025