RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Eleonor 20 0,1 mg/0,02 mg comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé enrobé contient 0,1 mg de lévonorgestrel et 0,02 mg d'éthinylestradiol.

Excipients à effet notoire :
Chaque comprimé enrobé contient 30,17 mg de lactose (monohydraté) et 19,66 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

Comprimé enrobé blanc, rond et biconvexe.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire Eleonor 20 doit tenir compte des facteurs de risque individuels de la patiente à ce moment-là – en particulier ceux qui concernent la thromboembolie veineuse (TEV) – et du risque de TEV avec Eleonor 20 par rapport aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Il faut prendre les comprimés chaque jour plus ou moins au même moment, si nécessaire avec un peu de liquide, selon l'ordre indiqué sur la plaquette. Il faut prendre un comprimé par jour pendant 21 jours consécutifs. La prise des comprimés de la plaquette suivante débute après une interruption de 7 jours au cours de laquelle une hémorragie de privation survient habituellement. Elle débute généralement dans les 2 à 3 jours suivant la prise du dernier comprimé et peut ne pas être terminée lorsqu'on débute la plaquette suivante.

Début de la prise d'Eleonor 20
Aucune prise antérieure de contraceptifs hormonaux au cours du mois précédent
Il faut prendre le premier comprimé le premier jour du cycle (c.-à-d. le premier jour des menstruations). Si l'on débute l'administration entre le jour 2 et 5, il faut utiliser une méthode contraceptive non hormonale pendant les 7 premiers jours de la prise du comprimé.

Passage d'un autre contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné, anneau vaginal, dispositif transdermique) à Eleonor 20
On débute l'utilisation d'Eleonor 20 le jour suivant la période habituelle sans traitement (sans comprimé, sans anneau, sans dispositif transdermique) ou le jour suivant la prise du dernier comprimé placebo du contraceptif hormonal antérieur.

Passage d'une préparation progestative non combinée (minipilule, préparation injectable, implant) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU) à Eleonor 20
En cas d'utilisation antérieure de la minipilule, on peut effectuer le changement n'importe quel jour. En cas d'implant ou de dispositif intra-utérin, le changement doit s'effectuer le jour de l'enlèvement. En cas de préparation injectable, il doit s'effectuer au moment où la prochaine injection devait avoir lieu. Néanmoins, pendant les 7 premiers jours de l'administration d'Eleonor 20, il est nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale supplémentaire (méthode barrière).

Après un avortement lors du premier trimestre
On peut débuter immédiatement la prise d'Eleonor 20. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser une autre méthode contraceptive.

Après un accouchement ou un avortement lors du second trimestre
Pour ce qui concerne l'allaitement, voir rubrique 4.6.
On débute l'utilisation des comprimés 21 à 28 jours après l'accouchement ou l'avortement lors du second trimestre. Si l'on débute la prise plus tard, il faut utiliser une méthode barrière supplémentaire pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés. Si la femme a déjà eu un rapport sexuel, il faut exclure une grossesse avant de débuter l'utilisation du contraceptif oral combiné (COC) ou la femme doit attendre la période de menstruation suivante.

<u>Procédure en cas d'oubli d'un comprimé</u>
Eleonor 20 contient une très faible dose des deux hormones, et par conséquent, la marge d'efficacité contraceptive est faible si l'on oublie de prendre une pilule.

Si la femme a oublié de prendre un comprimé depuis **moins de 12 heures**, la protection contraceptive n'est pas réduite. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle réalise son oubli et prendre les comprimés suivants au moment habituel.

Si la femme a oublié de prendre le comprimé depuis **plus de 12 heures,** la protection contraceptive ne sera pas totalement garantie. Plus le moment de l'oubli est proche de l'intervalle sans prise, plus la probabilité de grossesse est élevée.

En cas d'oubli de comprimés, les deux principes suivants sont d'application :
1. Il ne faut pas interrompre l'utilisation des comprimés pendant plus de 7 jours.
2. L'utilisation des comprimés pendant minimum 7 jours est nécessaire pour obtenir une suppression adéquate de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Par conséquent, les procédures suivantes sont d'application :

Semaine 1
La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle réalise son oubli, même si cela signifie qu'elle doit prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit alors la prise des comprimés suivants au moment habituel. De plus, il faut utiliser une méthode barrière (telle que le port de préservatifs) pendant les 7 jours suivants. Si la femme a eu un rapport sexuel au cours des 7 jours précédant l'oubli du comprimé, 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 prise, plus le risque de grossesse est élevé.

Semaine 2
La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle réalise son oubli, même si cela signifie qu'elle doit prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit alors la prise des comprimés suivants au moment habituel. Pour autant que la femme 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. Si les comprimés n'ont pas été pris correctement, il faut lui conseiller d'utiliser des méthodes contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

Semaine 3
Le risque de réduction de la fiabilité contraceptive est imminent en raison de la proximité de l'intervalle sans comprimé de 7 jours. Néanmoins, il est encore possible de prévenir une réduction de l'efficacité contraceptive en ajustant la posologie. En suivant les conseils suivants, il n'est pas nécessaire d'utiliser des méthodes contraceptives supplémentaires, pour autant que tous les comprimés aient été pris correctement au cours des 7 jours précédant l'oubli du premier comprimé. Si ce n'est pas le cas, la femme doit suivre la première de ces deux options et utiliser également des méthodes contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

1. La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle réalise 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. On débute la plaquette suivante dès que la plaquette en cours est terminée, c.-à-d. qu'il n'y a pas d'intervalle sans comprimés. Il n'y aura probablement aucune hémorragie de privation jusqu'à la fin de la seconde plaquette, mais la femme peut présenter des petites pertes de sang ou des hémorragies secondaires alors qu'elle prend les comprimés.
2. Il est également possible d'arrêter la plaquette en cours. La femme doit alors respecter un intervalle sans comprimés de 7 jours, incluant les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, puis poursuivre le traitement avec la plaquette suivante.

Si l'on a oublié plus d'un comprimé, il faut utiliser une méthode contraceptive non hormonale jusqu'à la survenue de la prochaine hémorragie de privation habituelle.

Si l'hémorragie de privation habituelle ne survient pas après l'oubli d'une prise, il faut exclure une grossesse avant de débuter une nouvelle plaquette.

<u>Procédures en cas de vomissements ou de diarrhée</u>
En cas de vomissements ou de diarrhée sévère survenant dans les 3 à 4 heures suivant la prise d'Eleonor 20, il est possible que les substances actives ne soient pas totalement absorbées. Dans ce cas, il faut utiliser des méthodes contraceptives supplémentaires. De plus, il faut utiliser les mêmes procédures qu'en cas d'oubli d'un comprimé. Si l'utilisatrice ne souhaite pas modifier son rythme normal de prise des comprimés, elle doit prendre le comprimé de remplacement d'une autre plaquette. En cas de troubles gastro-intestinaux persistants ou récurrents, il faut utiliser des méthodes contraceptives non hormonales supplémentaires.

<u>Méthode permettant de modifier le premier jour de l'hémorragie de privation ou de retarder l'hémorragie de privation</u>
Pour retarder l'hémorragie de privation, l'utilisatrice doit immédiatement prendre les comprimés de la plaquette suivante d'Eleonor 20, sans respecter d'intervalle sans comprimés. On peut retarder l'hémorragie de privation aussi longtemps qu'on le souhaite jusqu'à la fin de la seconde plaquette. Pendant ce temps, une hémorragie secondaire ou de petites pertes de sang peuvent survenir de plus en plus. Après la période habituelle sans comprimés de 7 jours, on peut poursuivre l'utilisation d'Eleonor 20 de la manière habituelle.

Si la femme souhaite modifier le premier jour de son hémorragie de privation à un autre jour de la semaine, on peut lui conseiller de raccourcir sa prochaine période sans comprimés 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 secondaire ou des petites pertes de sang durant la prise de la seconde plaquette (exactement comme lorsqu'on retarde les règles).

Informations complémentaires sur les populations particulières
Enfants et adolescents
Eleonor 20 ne doit pas être administré avant la ménarche.

Mode d'administration
Voie orale

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 produit.

- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV)
    - Thromboembolie veineuse – TEV actuelle (sous anticoagulants) ou antécédents (ex. : thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire)
    - Prédisposition héréditaire ou acquise connue pour la thromboembolie veineuse, telle qu'une résistance à la PCA (y compris une mutation du facteur V de Leiden), une carence en antithrombine III, une carence en protéine C, une carence en protéine S
    - Chirurgie majeure avec une 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 (TEA)
    - Thromboembolie artérielle – thromboembolie artérielle actuelle, antécédents de thromboembolie artérielle (ex. : infarctus du myocarde) ou symptômes prodromiques (ex. : angine de poitrine)
    - Maladie vasculaire cérébrale – AVC actuel, antécédents d'AVC ou symptômes prodromiques (ex. : accident ischémique transitoire ou AIT)
    - Prédisposition héréditaire ou acquise connue pour la thromboembolie artérielle, comme une hyperhomocystéinémie et un syndrome des antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulants lupiques)
    - Antécédents de migraines avec des 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, comme :
        - un diabète accompagné de symptômes vasculaires
        - une hypertension grave
        - une dyslipoprotéinémie grave

- Présence ou antécédents d'une pathologie hépatique sévère, tant que la fonction hépatique ne s'est pas normalisée (également syndrome de Dubin-Johnson et syndrome de Rotor).
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes).
- Présence ou suspicion de tumeurs malignes dépendantes des hormones sexuelles (par ex. tumeurs des organes génitaux ou du sein), si les hormones sexuelles exercent un effet sur ces tumeurs.
- Hémorragie vaginale non diagnostiquée.
- Aménorrhée non diagnostiquée.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

Eleonor 20 est contre-indiqué en administration concomitante avec les médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, et le dasabuvir, ou médicaments contenant glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir la rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde
En présence d'une des affections ou d'un des facteurs de risque mentionnés ci-après, il conviendra de discuter avec la femme du caractère adéquat du traitement par Eleonor 20.

En cas d'aggravation ou de première apparition d'une de ces affections ou d'un de ces facteurs de risque, il conviendra de conseiller à la femme de contacter son médecin pour déterminer si l'utilisation d'Eleonor 20 devrait être interrompue.

- *Affections vasculaires*

Risque de thromboembolie veineuse (TEV)

L'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque de thromboembolie veineuse (TEV) comparativement à l'absence d'utilisation. **La décision d'utiliser Eleonor 20 doit être prise après discussion avec la femme pour s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV avec Eleonor 20, la manière dont ses facteurs de risque actuels influent sur ce risque et qu'elle comprend que son risque de TEV soit plus élevé pendant la première année d'utilisation. Certaines données mettent également en évidence que le risque est accru lorsqu'un CHC est utilisé à nouveau après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Chez les femmes qui n'utilisent pas de CHC et ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, le risque peut être bien plus élevé pour chaque femme individuellement, en fonction des facteurs de risque sous-jacents (voir ci-après).

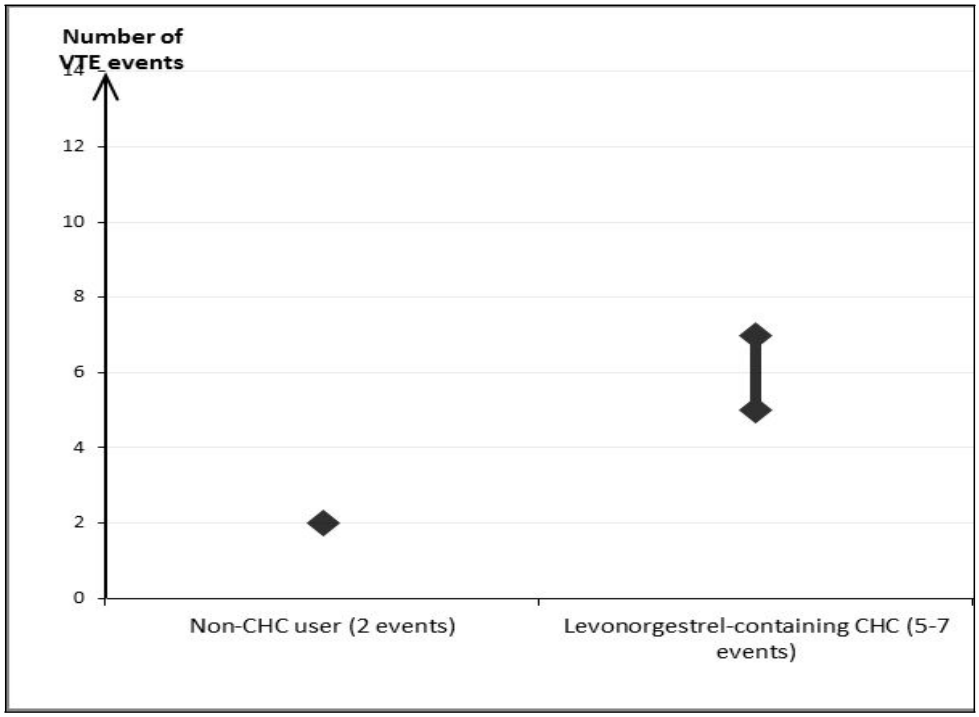
On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6[1] femmes développeront une TEV sur une période d'une année.

Ce nombre de TEV par an est plus faible que le nombre attendu lors de la grossesse ou de la période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

[1] Milieu de l'intervalle de 5 à 7 pour 10 000 FA, sur la base d'un risque relatif pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à l'absence d'utilisation d'environ 2,3 à 3,6

Nombre d'événements de TEV pour 10 000 femmes en un an



Dans des cas extrêmement rares, une thrombose a été rapportée chez des utilisatrices d'un CHC dans d'autres vaisseaux sanguins (ex. : dans des veines et des artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes).

Facteurs de risque pour la TEV

Le risque de complications thromboemboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut augmenter de manière conséquente dans le cas d'une femme présentant des facteurs de risque supplémentaires, en particulier si ces facteurs de risque sont multiples (voir tableau).

Eleonor 20 est contre-indiqué si une femme présente des facteurs de risque multiples, qui l'exposent à un risque accru de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Si une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit plus importante que la somme des facteurs individuels – dans ce cas, son risque total de TEV doit être pris en compte. Si l'équilibre des bénéfices et des risques est considéré comme négatif, un CHC ne devra pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : facteurs de risque pour la TEV

Facteur de risque	**Commentaire**
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)	Le risque augmente de manière conséquente à mesure que l'IMC augmente. Il est particulièrement important de prendre en compte ce facteur de risque si d'autres facteurs de risque sont également présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute chirurgie des jambes ou du bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur	Dans ces situations, il est conseillé d'interrompre l'utilisation de la pilule (en cas de chirurgie élective, au moins quatre semaines à l'avance), et de ne pas recommencer à l'utiliser avant d'avoir attendu deux semaines à compter de la remobilisation complète. Une autre méthode

Remarque : une immobilisation temporaire, y compris un voyage en avion de plus de 4 heures, peut également constituer un facteur de risque pour une TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	contraceptive devra être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si Eleonor 20 n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux positifs (thromboembolie veineuse survenue chez un frère ou une sœur, ou chez un parent, en particulier si cela s'est produit à un âge relativement jeune – par exemple, avant 50 ans)	Si une prédisposition héréditaire est suspectée, la femme devra être dirigée vers un spécialiste afin d'être conseillée avant de décider de l'utilisation de tout CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome urémique et hémolytique, maladie inflammatoire chronique des intestins (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) et drépanocytose
Vieillissement	En particulier après 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle possible des varices et des thrombophlébites superficielles dans la survenue ou la progression de la thrombose veineuse.

Le risque accru de thromboembolie durant la grossesse et, en particulier, au cours de la période de 6 semaines du puerpérium, doit être pris en compte (pour plus d'informations sur 'Grossesse et allaitement', voir rubrique 4.6).

Symptômes de la TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)
En cas d'apparition de symptômes, il conviendra de conseiller aux femmes d'obtenir une assistance médicale d'urgence ; elles devront informer le professionnel de santé qu'elles prennent un CHC.

Les symptômes d'une thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent comprendre :
- un gonflement unilatéral de la jambe et/ou du pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- une douleur ou une sensibilité de la jambe qui peut n'être ressentie qu'en étant debout ou en marchant ;
- une sensation de chaleur accrue dans la jambe affectée ; une rougeur ou une décoloration de la peau sur la jambe.

Les symptômes d'une embolie pulmonaire peuvent comprendre :
- l'apparition soudaine d'une dyspnée inexpliquée ou d'une respiration rapide ;
- l'apparition soudaine d'une toux pouvant être associée à une hémoptysie ;
- une douleur thoracique aiguë ;
- des étourdissements ou vertiges graves ;
- un rythme cardiaque rapide ou irrégulier.

Certains de ces symptômes (ex. : « dyspnée », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être mal interprétés comme étant des événements plus fréquents et moins graves (ex. : infections des voies respiratoires).
D'autres signes d'occlusion vasculaire peuvent comprendre : une douleur soudaine, un gonflement et une décoloration bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion apparaît dans l'œil, les symptômes peuvent commencer par une vision trouble et indolore et peuvent évoluer vers une perte de la vue. Il arrive parfois que celle-ci apparaisse presque immédiatement.

Risque de thromboembolie artérielle (TEA)

Les études épidémiologiques ont associé l'utilisation des CHC à un risque accru de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident vasculaire cérébral (ex. : accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque pour la TEA

Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident vasculaire cérébral chez les utilisatrices de CHC augmente chez les femmes qui présentent des facteurs de risque (voir tableau). Eleonor 20 est contre-indiqué si une femme présente un facteur de risque grave ou des facteurs de risque multiples de TEA qui l'exposent à un risque accru de thrombose artérielle (voir la rubrique 4.3). Si une femme présente plusieurs facteurs de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit plus importante que la somme des facteurs individuels – dans ce cas, son risque total doit être pris en compte. Si l'équilibre des bénéfices et des risques est considéré comme négatif, un CHC ne devra pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : facteurs de risque pour la TEA

Facteur de risque	**Commentaire**
Vieillissement	En particulier après 35 ans
Tabagisme	Il convient de recommander aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Les femmes de plus de 35 ans qui continuent à fumer doivent se voir conseiller l'utilisation d'une méthode de contraception différente.
Hypertension	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	Le risque augmente de manière conséquente à mesure que l'IMC augmente. Il est particulièrement important de prendre en compte ce facteur de risque si d'autres facteurs de risque sont également présents.
Antécédents familiaux positifs (thromboembolie artérielle apparue chez un frère ou une sœur, ou chez un parent, en particulier si cela s'est produit à un âge relativement jeune, par exemple avant 50 ans)	Si une prédisposition héréditaire est suspectée, la femme devra être dirigée vers un spécialiste afin d'être conseillée avant de décider de l'utilisation de tout CHC.
Migraine	Une augmentation de la fréquence ou de la sévérité de la migraine durant l'utilisation de CHC (qui peut être un événement prodromique ou vasculaire cérébral) peut constituer un motif d'arrêt immédiat.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète sucré, hyperhomocystéinémie, maladie des valves cardiaques et fibrillation atriale, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

Symptômes de TEA

En cas d'apparition de symptômes, il conviendra de conseiller aux femmes d'obtenir une assistance médicale d'urgence ; elles devront informer le professionnel de santé qu'elles prennent un CHC.

Les symptômes d'un accident vasculaire cérébral peuvent comprendre :

- un engourdissement soudain ou une faiblesse soudaine au niveau du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un seul côté du corps ;
- une difficulté soudaine pour marcher, des sensations vertigineuses, une perte de l'équilibre ou de la coordination ;
- une confusion soudaine, des troubles du langage ou de la compréhension ;
- des troubles soudains de la vue concernant un seul œil ou les deux ;
- un mal de tête soudain, grave ou prolongé, dont la cause est inconnue ;
- une perte de connaissance ou des évanouissements, avec ou sans crises épileptiques.

Des symptômes temporaires suggèrent que l'événement est un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes d'un infarctus du myocarde peuvent comprendre :

- une douleur, une gêne, une tension, une lourdeur, une sensation d'oppression ou de lourdeur dans la poitrine, le bras, ou sous le sternum ;
- une gêne se propageant dans le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- une sensation de satiété, d'avoir une indigestion ou d'étouffer ;
- des sueurs, des nausées, des vomissements ou des sensations vertigineuses ;
- une faiblesse extrême, de l'anxiété ou une dyspnée ;
- un rythme cardiaque rapide ou irrégulier.

L'éventualité d'un traitement par anticoagulant devra également être envisagée. L'utilisation d'un autre contraceptif devra être débutée en raison de l'effet tératogène du traitement par anticoagulants (coumarine).

- *Tumeurs*

Lors de certaines études épidémiologiques, on a rapporté un risque accru de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices à long terme de COC, 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).
Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a révélé que les femmes utilisant actuellement un COC présentent un risque relatif légèrement accru (RR=1,24) de développer un cancer du sein. Ce 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 est faible chez les femmes utilisant ou ayant récemment utilisé un COC, 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 plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC ou à l'association de ces deux facteurs. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices tendent à être cliniquement moins avancés que les cancers diagnostiqués chez les non-utilisatrices.

Toutes les femmes, en particulier celles de plus de 35 ans, doivent subir un examen mammaire régulier pendant la prise de la pilule.

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 femmes prenant des COC.

- *Autres affections*

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

Même si l'on a rapporté de légères augmentations de la tension sanguine chez de nombreuses femmes prenant des COC, les élévations cliniquement significatives sont rares. L'arrêt immédiat de l'utilisation de COC ne se justifie que rarement. Aucun lien systématique n'a été établi entre l'utilisation d'un COC et une hypertension clinique. En cas d'hypertension préalable et durant l'utilisation d'un COC, si une élévation constante ou significative de la tension sanguine ne répond pas correctement au traitement antihypertenseur, il faut interrompre la prise du COC. Lorsqu'on l'estime nécessaire, on peut reprendre l'utilisation de COC si le traitement antihypertenseur a permis la restauration des valeurs tensionnelles normales.

On a rapporté que les affections suivantes peuvent survenir ou s'aggraver tant durant la grossesse que pendant l'utilisation d'un COC, mais il n'existe aucune preuve concluante démontrant l'existence d'une association avec l'utilisation du COC : ictère et/ou prurit cholestatique, calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolyse-urémie, chorée de Sydenham, herpès gestationnel, perte d'audition liée à la présence d'une otosclérose, humeur dépressive.

Les oestrogènes 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 valeurs fonctionnelles hépatiques 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.

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. Néanmoins, il faut surveiller attentivement les femmes diabétiques, en particulier au début de l'utilisation du COC.

Lors de l'utilisation d'un COC, on a rapporté une aggravation d'une dépression endogène, d'une épilepsie, d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique.

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.

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

Ce médicament contient du lactose monohydraté. 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. Ce médicament contient également du saccharose. Les patientes présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Examen médical/consultation médicale

Avant l'instauration ou la réinstauration d'un traitement par Eleonor 20, il faut s'informer des antécédents médicaux complets (y compris des antécédents familiaux) et exclure une grossesse. Il faut mesurer la tension sanguine et 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 des femmes sur les informations concernant les thromboses veineuses et artérielles, y compris le risque de Eleonor 20 par rapport aux autres CHC, les symptômes de TEV et TEA, les facteurs de risque connus et que faire en cas de suspicion de thrombose.

Il faut également informer la femme concernant la nécessité de lire attentivement la notice d'information de l'utilisateur et de respecter les conseils fournis. Il faut déterminer la fréquence et la nature des examens sur base des directives établies et les adapter de manière individuelle à chaque femme.

Il faut avertir les femmes que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre les infections à VIH (SIDA) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles.

Réduction de l'efficacité
En cas d'oubli de comprimés, de vomissements, de diarrhée ou de médications concomitantes, l'efficacité des COC peut être réduite.

Diminution du contrôle du cycle
Comme c'est le cas avec tous les COC, des saignements irréguliers (petites pertes de sang ou hémorragies secondaires) peuvent survenir, surtout lors des premiers mois d'utilisation. L'évaluation de tout saignement irrégulier n'est donc significative qu'après une période d'adaptation d'environ trois cycles. Chez les utilisatrices d'Eleonor 20, on a rapporté des saignements (petites pertes de sang ou hémorragies secondaires) chez plus de 50% des patientes lors des 6 premiers mois d'utilisation.
Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, il faut alors envisager les causes non hormonales et les mesures diagnostiques adéquates sont alors indiquées afin d'exclure la présence d'une malignité ou d'une grossesse. Ces mesures peuvent inclure la réalisation d'un curetage.

Chez certaines femmes, l'hémorragie de privation peut ne pas survenir durant l'intervalle sans comprimés. Si l'on a pris le COC 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, il faut exclure la présence d'une grossesse avant de poursuivre l'utilisation du COC.

Arrêt de la prise en cas de désir de grossesse
Il faut informer les femmes arrêtant la prise d'Eleonor 20 en raison d'un désir de grossesse qu'un déficit en acide folique peut donner lieu à des anomalies du tube neural chez le fœtus et qu'il est conseillé de prendre des suppléments en acide folique en période périconceptionnelle.

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

Remarque : les informations relatives à la prescription de médicaments concomitants doivent être consultées pour identifier toute interaction potentielle.

Effets d'autres médicaments sur Eleonor 20

Des interactions peuvent survenir avec des médicaments qui ont une action inductrice sur les enzymes microsomales, ce qui peut entraîner une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et donner lieu à une hémorragie intercurrente et/ou à un échec de la contraception.

Prise en charge
L'induction enzymatique peut être observée après quelques jours de traitement seulement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée en l'espace de quelques semaines. Suite à l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut être maintenue pendant environ 4 semaines.

Traitement à court terme
Les femmes suivant un traitement à base d'inducteurs enzymatiques devraient temporairement utiliser une méthode contraceptive dite de barrière ou tout autre moyen de contraception, en plus d'un COC. La méthode de barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant 28 jours après son arrêt.

Si le traitement dure au-delà de la fin de la plaquette de COC, la plaquette de COC suivante devra être commencée immédiatement après la plaquette terminée, sans respecter l'intervalle habituel au cours duquel la patiente ne prend pas de comprimés.

Traitement à long terme
Chez les femmes suivant un traitement à long terme à base de substances actives ayant une action inductrice sur les enzymes, le recours à un autre moyen de contraception fiable et non hormonal est recommandé.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance des COC (diminution de l'efficacité des COC par induction enzymatique), ex. :
les barbituriques, le bosentan, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, les médicaments utilisés dans le traitement contre l'infection par le VIH (le ritonavir, la névirapine et l'éfavirenz), et éventuellement le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate, ainsi que les produits contenant du millepertuis perforé (*Hypericum perforatum)*, un remède à base de plantes.

Substances ayant divers effets sur la clairance des COC
Lorsqu'elles sont administrées en concomitance avec des COC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse – dont des associations à base d'inhibiteurs du VHC – peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques d'œstrogènes et de progestatifs de synthèse. L'effet net de ces changements peut être cliniquement pertinent dans certains cas.

Par conséquent, les informations relatives à la prescription de médicaments contre le VIH/VHC en concomitance doivent être consultées pour identifier toute interaction éventuelle ainsi que toute recommandation y étant associée. En cas de doute, une méthode contraceptive de barrière supplémentaire devra être utilisée chez les femmes suivant un traitement à base d'un inhibiteur de la protéase ou d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Substances qui diminuent la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques)
Les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4, comme les antifongiques azolés (p. ex. itraconazole, voriconazole, fluconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex. clarithromycine, érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse, peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'œstrogène ou de progestérone, ou des deux.

Absorption réduite : les médicaments qui augmentent la motilité gastro-intestinale (ex. : le métoclopramide) peuvent réduire l'absorption hormonale.

Il a été montré que les doses d'étoricoxib de 60 à 120 mg par jour augmentent les concentrations plasmatiques de l'éthinylestradiol de 1,4 à 1,6 fois respectivement quand elles sont prises en concomitance avec un contraceptif hormonal combiné contenant 35 µg d'éthinylestradiol.

Effets de Eleonor 20 sur d'autres médicaments
Les contraceptifs oraux peuvent interférer avec le métabolisme d'autres médicaments. Une augmentation des concentrations plasmatiques de ciclosporine a été signalée lors de l'administration concomitante de COC. Il a été montré que les COC accélèrent le métabolisme de la lamotrigine, ce qui entraîne des concentrations plasmatiques subthérapeutiques de lamotrigine.

La troléandomycine peut augmenter le risque de cholestase intrahépatique pendant sa coadministration avec des COC.

In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible des CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur basé sur le mécanisme des isoenzymes CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2. Au cours des études cliniques, l'administration d'un contraceptif hormonal contenant de l'éthinylestradiol n'a entraîné aucune augmentation, ou n'a entraîné qu'une légère augmentation, des concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 (p. ex. midazolam), tandis que les concentrations plasmatiques des substrats du CYP1A2 peuvent connaître une augmentation légère (p. ex. théophylline) ou modérée (p. ex. mélatonine et tizanidine).

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/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, il a été observé des augmentations de transaminases (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 glécaprevir/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 d'Eleonor 20 doivent changer de méthode de contraception (p. ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débuter un traitement avec ces médicaments. Eleonor 20 peut être repris 2 semaines après le fin du traitement avec ces médicaments.

Il convient de consulter le résumé des caractéristiques du produit des médicaments prescrits afin de vérifier les éventuelles interactions avec Eleonor 20.

- Tests biologiques

L'utilisation de contraceptifs oraux combinés peut influencer les résultats de certains tests biologiques, dont les tests des fonctions hépatique, thyroïdienne et surrénale, les taux plasmatiques de protéines porteuses (par ex. la corticosteroid binding globulin, lipoprotéines), les paramètres du métabolisme glucidique, la coagulation et la fibrinolyse. La nature et le degré de cette influence dépendent partiellement de la dose d'hormones utilisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Eleonor 20 n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Il faut exclure une grossesse avant de débuter l'utilisation d'Eleonor 20. En cas de survenue d'une grossesse durant l'utilisation d'Eleonor 20, il faut immédiatement arrêter de prendre Eleonor 20.

Néanmoins, la plupart des études épidémiologiques n'ont révélé aucun risque accru de malformations congénitales chez les enfants issus de femmes ayant pris des pilules contraceptives avant la grossesse,

ni aucun effet tératogène en cas de prise non intentionnelle de pilules contraceptives au début de la grossesse.

L'augmentation du risque de TVE pendant la période post-partum devra être prise en compte au moment de recommencer la prise de Eleonor 20 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement
La prise de pilules contraceptives peut exercer un effet sur l'allaitement, car elles peuvent réduire la quantité de lait maternel et en modifier la composition. L'utilisation de contraceptifs oraux combinés doit donc être généralement déconseillée tant que la mère allaitante n'a pas sevré son enfant. De faibles quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent s'éliminer dans le lait maternel. Ces quantités peuvent affecter l'enfant.

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

Eleonor 20 n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Les effets indésirables les plus fréquents (> 10%) associés à l'utilisation d'Eleonor 20 sont des céphalées (y compris migraine), des petites pertes de sang (spotting) et des hémorragies menstruelles intercurrentes.

Système d'organes	Incidence des réactions indésirables				
	Fréquent (≥ 1/100 - < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1.000 - < 1/100)	Rare (≥ 1/10.000 - < 1/1.000)	Très rare (< 1/10.000)	Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Vaginite, y compris une candidose				
Affections du système immunitaire			Réactions allergiques, hypersensibilité	Angio-œdème, réactions anaphylactiques sévères s'accompagnant de symptômes circulatoires et respiratoires	Exacerbation des symptômes d'angio-œdème héréditaire et acquis
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modification de l'appétit (augmentation ou réduction de l'appétit), rétention hydrique	Altération de la tolérance au glucose		
Affections psychiatriques	Humeur dépressive, modifications de l'humeur	Diminution de la libido	Augmentation de la libido		
Affections du système nerveux	Nervosité, somnolence, vertiges, maux de tête	Migraine			
Affections	Dysopie		Intolérance aux lentilles		

oculaires			de contact		
Affections vasculaires			Thromboembolie artérielle (TEA), thromboembolie veineuse (TEV)		
Affections gastro-intestinales	Nausées, douleur abdominale	Diarrhée, vomissements, crampes abdominales, flatulences			
Affections hépatobiliaires			Ictère cholestatique		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Exanthème, chloasma (mélasme) parfois persistant, hirsutisme, alopécie, éruption cutanée, urticaire	Erythème noueux, érythème polymorphe		
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs mammaires, sensibilité mammaire, dysménorrhée, modification du flux menstruel, modifications de la zone de transformation du col utérin et modifications de la sécrétion, aménorrhée	Hypertrophie mammaire	Sécrétions mammaires, sécrétions vaginales		
Investigations	Prise de poids	Elévation de la tension artérielle, modification des valeurs sériques lipidiques, y compris hypertriglycéridémie	Perte de poids, réduction des taux sanguins d'acide folique		

Description de certains effets indésirables

Un risque accru d'événements thromboemboliques et thrombotiques veineux et artériels – y compris un infarctus du myocarde, un AVC, des accidents ischémiques transitoires, une thrombose veineuse et une embolie pulmonaire – a été observé chez les femmes utilisant des CHC, qui sont davantage détaillés dans la rubrique 4.4.

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés chez des femmes utilisant des COC ; ils sont examinés à la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- Troubles thromboemboliques veineux ;
- Troubles thromboemboliques artériels ;
- Hypertension ;
- Tumeurs hépatiques ;
- Cancer du col de l'utérus
- Ictère cholestatique

De plus, on a rapporté les réactions indésirables suivantes durant l'utilisation de contraceptifs oraux combinés. Il est impossible de calculer la fréquence de ces réactions indésirables sur base des données disponibles.

- Inflammation du nerf optique (pouvant donner lieu à une perte de vision partielle ou totale).
- Exacerbation d'une maladie variqueuse.
- Pancréatite en cas d'hypertriglycéridémie concomitante sévère.
- Pathologie de la vésicule biliaire, incluant des calculs biliaires (l'utilisation de contraceptifs oraux combinés peut donner lieu à la survenue d'une pathologie biliaire ou aggraver une pathologie biliaire préexistante).
- Syndrome hémolyse-urémie.
- Herpès gestationnel.
- Otosclérose.
- Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé.
- Exacerbation d'une porphyrie.
- Exacerbation d'une chorée de Sydenham.
- Exacerbation d'une dépression.
- Exacerbation de maladies inflammatoires intestinales chroniques (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique)
- Mélasma.

La fréquence du diagnostic de cancer du sein est légèrement augmentée parmi les utilisatrices de CO. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre en excès est faible par rapport au risque global de cancer du sein. La relation de cause à effet avec l'utilisation de COC est inconnue. Pour plus d'information, voir rubriques 4.3 et 4.4.

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

Interactions
Une hémorragie intercurrente et/ou un échec de la contraception peut résulter des interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec des 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 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.

4.9 Surdosage

On n'a pas rapporté d'effets graves résultant d'un surdosage. Chez les adultes et les enfants, les symptômes d'un surdosage en contraceptifs oraux peuvent inclure : nausées, vomissements, tension mammaire, somnolence, douleur abdominale, somnolence/fatigue ; une hémorragie vaginale peut survenir chez les femmes et les filles. Une hémorragie de privation peut se produire chez les jeunes filles qui n'ont pas encore eu leurs premières règles si elles prennent ce médicament par erreur. Il n'existe aucun antidote spécifique. Il est indiqué d'instaurer un traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et œstrogènes, association fixe.
Code ATC : G03AA07.

Eleonor 20 comprimés enrobés est une préparation combinée destinée à la contraception orale (COC) et contient de l'éthinylestradiol (EE) et du lévonorgestrel.

Ethinylestradiol
Mécanisme d'action
L'éthinylestradiol est un œstrogène synthétique oral puissant. Comme l'œstradiol naturel, l'éthinylestradiol exerce une action proliférative sur les tissus épithéliaux des organes génitaux féminins.

Effets pharmacodynamiques
Il stimule la production de mucus cervical, en réduit la viscosité et en augmente l'élasticité. L'éthinylestradiol soutient la croissance des canaux lactifères et inhibe la lactation. L'éthinylestradiol stimule la rétention de liquide extracellulaire. L'éthinylestradiol affecte les paramètres lipidiques et le métabolisme glucidique, l'hémostase, le système rénine angiotensine aldostérone et les protéines de liaison sérique.

Lévonorgestrel
Mécanisme d'action
En tant que d-configuration biologiquement active du norgestrel, le lévonorgestrel présente un potentiel progestatif très élevé.

Effets pharmacodynamiques
L'effet progestatif le plus spécifique consiste en une conversion sécrétoire de l'endomètre. Le lévonorgestrel inhibe la sécrétion de gonadotrophine au niveau du lobe antérieur de la glande hypophysaire. La dose anti-ovulatoire est de 0,06 mg par jour.

En plus de son efficacité progestative, le lévonorgestrel présente également des propriétés anti-œstrogéniques relativement puissantes et de faibles propriétés androgéniques. Le composant anti-œstrogénique se manifeste lui-même par une réduction significative de l'élasticité du mucus cervical et par une disparition de la cristallisation en feuille de fougère.

A l'instar de la progestérone, le lévonorgestrel exerce un effet thermogène.

On a réalisé des études cliniques chez un total de 2.498 femmes âgées de 18 à 40 ans. L'indice de Pearl calculé sur base de ces études était d'environ 0,69 (intervalle de confiance à 95% : 0,30 – 1,36), sur base d'un total de 15.026 cycles.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lévonorgestrel
Absorption
Après administration orale, le lévonorgestrel subit une absorption rapide et presque complète. Les concentrations sériques maximales de lévonorgestrel sont d'environ 2,3 ng/ml et sont atteintes environ 1,3 heure après l'administration. La biodisponibilité avoisine les 100%.

Distribution
Le lévonorgestrel se lie fortement à l'albumine sérique et à la globuline porteuse des hormones sexuelles (SHBG). Seul 1,1% des concentrations sériques totales de la substance active est présent sous forme du stéroïde libre. Environ 65% se lient de manière spécifique à la SHBG et environ 35% se lient de manière non spécifique à l'albumine. L'augmentation de la SHBG induite par l'éthinylestradiol influence la distribution relative du lévonorgestrel parmi les diverses fractions protéiques. L'induction de la protéine de liaison donne lieu à une augmentation de la fraction liée à la SHBG et à une réduction de la fraction liée à l'albumine. Après administration d'une dose unique, le volume de distribution apparent du lévonorgestrel est de 129 l.

Biotransformation
Le lévonorgestrel est principalement métabolisé par réduction du groupe Δ4-3-oxo et hydroxylation aux positions 2α, 1β et 16β, puis par conjugaison. La majorité des métabolites circulant dans le sang sont des dérivés sulfates du 3α, 5β-tétrahydro-lévonorgestrel et s'éliminent principalement sous forme de glucuroconjugués. Une partie du lévonorgestrel inchangé circule également sous forme de dérivés 17β-sulfate. La clairance métabolique peut présenter une importante variabilité interindividuelle, ce qui peut partiellement expliquer les différences importantes de concentrations en lévonorgestrel observées entre les utilisatrices.

Elimination
Les taux sériques de lévonorgestrel diminuent en deux phases. La phase terminale se caractérise par une demi-vie d'environ 25 heures. Le lévonorgestrel et ses métabolites s'éliminent principalement par voie urinaire (40 à 68%) et par voie fécale (environ 16 à 48%).

Etat d'équilibre
Au cours d'une utilisation continue d'Eleonor 20, 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'environ 1,5 à 1,6 fois 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).

Ethinylestradiol
Absorption
Après administration orale, l'éthinylestradiol subit une absorption rapide et complète. Les concentrations sériques maximales sont d'environ 50 pg/ml et sont atteintes dans les 1 à 2 heures suivant l'administration du comprimé. Durant l'absorption et le premier passage hépatique, l'éthinylestradiol subit un métabolisme important, donnant lieu à une biodisponibilité orale moyenne d'environ 45% (intervalle des variations individuelles d'environ 20 à 65%).

Distribution
L'éthinylestradiol 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'éthinylestradiol est de 2,8 à 8,6 l/kg.

Biotransformation
L'éthinylestradiol subit une conjugaison présystémique dans la muqueuse de l'intestin grêle et dans le foie. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique, donnant lieu à la formation de divers métabolites hydroxylés et méthylés. On peut les détecter sous forme de métabolites libres, de glucuroconjugués et de conjugués sulfates dans le sérum. L'éthinylestradiol est sujet à une circulation entérohépatique.

Elimination
Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases, avec respectivement des demi-vies d'environ 1 heure et 10 à 20 heures.

L'éthinylestradiol ne s'élimine pas sous forme inchangée. Les métabolites s'éliminent par voie urinaire et biliaire selon un rapport 4:6.

Etat d'équilibre
Au cours d'une utilisation continue d'Eleonor 20, les concentrations sériques d'éthinylestradiol 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

Les études non cliniques réalisées avec l'éthinylestradiol et le lévonorgestrel ont mis en évidence des effets œstrogéniques et progestagéniques.
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il faut cependant garder à l'esprit que les hormones sexuelles peuvent augmenter le risque d'apparition de tumeurs et de tissus hormono-dépendants.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Amidon de maïs
Povidone K25
Talc

Enrobage du comprimé
Carbonate de calcium
Cire de carnauba
Macrogol 6000
Povidone K90
Saccharose
Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés enrobés sont emballés dans une plaquette en PVC/PVDC/aluminium contenant 21 comprimés enrobés et insérés dans une boîte en carton.

Présentations :
1 x 21, 3 x 21, 6 x 21, 13 x 21 et 50 x 21 comprimés enrobés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE314395

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

Date de première autorisation : 25 février 2008
Date de dernier renouvellement : 28 décembre 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2025