

Levorichter 30

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levorichter 30, 30 microgrammes/150 microgrammes, comprimés enrobés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 150 microgrammes de lévonorgestrel et 30 microgrammes d'éthinylestradiol.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient 33 mg de lactose monohydraté et 22,46 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

Comprimés ronds, biconvexes, blancs.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale hormonale.

La décision de prescrire Levorichter 30 doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Levorichter 30 en comparaison aux autres CHCs (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Comment prendre Levorichter 30?

Les comprimés doivent être pris par voie orale dans l'ordre indiqué sur la plaquette, à peu près à la même heure tous les jours, avec un peu de liquide si nécessaire.

Prendre un comprimé par jour pendant 21 jours consécutifs. Commencer chaque plaquette suivante après une période de 7 jours sans comprimés au cours de laquelle un saignement se produira généralement. Ce saignement débutera généralement le 2^e ou le 3^e jour après la prise du dernier comprimé et ne sera peut-être pas fini avant de commencer la plaquette suivante.

Comment débiter la prise de Levorichter 30?

Pas de prise antérieure d'un contraceptif hormonal (au cours du dernier mois)

La prise des comprimés commence le jour 1 du cycle naturel de la femme (= le premier jour de ses règles).

Relais d'un autre contraceptif hormonal de type combiné (contraceptifs oraux combinés (COC), anneau vaginal, dispositif transdermique)

Prendre le premier comprimé le jour suivant la dose du dernier comprimé actif du contraceptif précédent ou, au plus tard, le jour suivant la période habituelle d'arrêt de prise des comprimés.

En cas d'utilisation d'un anneau vaginal ou d'un dispositif transdermique, prendre le premier comprimé le jour même du retrait de l'anneau vaginal ou du patch transdermique, ou au plus tard le jour où la pose suivante était prévue.

Relais de produits contenant uniquement un progestatif (minipilule, injection, implant ou un dispositif intra-utérin libérant un progestatif (SIU))

Le passage d'une minipilule seule peut se faire à tout moment pendant le cycle et la prise du comprimé enrobé de Levorichter 30 doit commencer le jour suivant l'arrêt.

Le passage d'un implant ou d'un SIU doit se faire le jour du retrait du dispositif et, pour un contraceptif injectable, le jour prévu pour la nouvelle injection.

Dans tous les cas, l'utilisation d'une méthode contraceptive complémentaire est recommandée pendant les 7 premiers jours du traitement.

Après un avortement/fausse-couche au 1^{er} trimestre

La femme peut commencer à prendre les comprimés immédiatement. Dans ce cas, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires.

Après un accouchement ou un avortement/fausse-couche au 2^e trimestre

Il sera recommandé à la femme qui n'allait pas de commencer entre 21 et 28 jours après un accouchement ou un avortement au 2^e trimestre, compte tenu du risque accru de thromboembolie durant la période postpartum. Si elle commence plus tard, il lui sera recommandé d'utiliser simultanément une méthode contraceptive de type barrière pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés. Cependant, si elle a déjà eu des rapports sexuels, une grossesse doit être exclue avant de commencer à prendre les comprimés ou bien elle devra attendre ses premières règles.

En cas d'allaitement

Voir rubrique 4.6.

Oubli de comprimés

L'efficacité contraceptive peut être réduite en cas d'oubli d'une dose, surtout si la dose est oubliée pendant >12 heures.

En cas d'oubli de prendre un comprimé pendant moins de 12 heures, l'efficacité contraceptive n'est pas réduite. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle y pense et les comprimés restants seront pris à l'heure habituelle.

En cas d'oubli de prendre un comprimé pendant plus de 12 heures, l'efficacité contraceptive peut être réduite. Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de comprimés :

1. La prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. La prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est requise pour maintenir une suppression suffisante de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique :

Semaine 1 :

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

Elle devra aussi utiliser simultanément une méthode contraceptive de type barrière (ex. un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et l'oubli proche de la période normale sans comprimés, plus le risque de grossesse sera élevé.

Semaine 2 :

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

Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois, dans la négative ou si plusieurs comprimés sont oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une barrière mécanique supplémentaire (par ex. un préservatif) pendant 7 jours.

Semaine 3 :

Le risque de réduction de la fiabilité est imminent en raison de l'intervalle sans comprimés à venir. Toutefois il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié. Toutefois, dans la négative, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une méthode contraceptive de type barrière supplémentaire (par ex. un préservatif) pendant les 7 jours suivants.

1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps.

Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle commencera la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette en cours, c-à-d qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes. L'apparition d'hémorragies de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais un spotting ou des hémorragies utérines secondaires sont possibles les jours de prise des comprimés.

2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés de la plaquette en cours. Dans ce cas, elle devra observer une période sans comprimés de 7 jours maximum, y compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et n'a pas d'hémorragies de privation pendant la première période normale sans comprimés, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée.

Précautions en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de symptômes gastro-intestinaux sévères (p.ex. vomissements, diarrhée), il est possible que les substances actives n'aient pas été complètement absorbées ; par conséquent, d'autres mesures contraceptives devront être utilisées.

Si des vomissements ou une diarrhée sévère se produisent dans les 3 à 4 heures suivant la prise d'un comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement le plus rapidement possible. Le nouveau comprimé doit être pris, si possible, dans les 12 heures qui suivent l'heure de prise habituelle.

Si plus de 12 heures se sont écoulées, il conviendra de suivre les mêmes instructions que celles données pour l'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2).

Si la femme ne veut pas changer sa prise de comprimés habituelle, elle devra prendre le ou les comprimés supplémentaires provenant d'une autre plaquette.

Comment retarder ou avancer les saignements menstruels :

Pour retarder les saignements menstruels, la femme doit continuer avec la plaquette de Levorichter 30 suivante après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette actuelle, sans observer de période sans comprimés. Le retardement des règles peut continuer aussi longtemps que désiré jusqu'à la fin de la deuxième plaquette. Pendant cette période, la femme peut avoir des hémorragies secondaires utérines ou un spotting. La prise régulière de Levorichter 30 recommencera après la période habituelle de 7 jours sans comprimés.

Pour avancer ses saignements menstruels afin qu'ils apparaissent un jour de la semaine autre que celui auquel la femme est habituée, il peut lui être conseillé de réduire la période sans comprimés par le nombre de jours désiré. Plus l'arrêt est court, plus le risque est grand de ne pas avoir d'hémorragies de privation et de présenter des petites pertes sanglantes ou du spotting pendant la prise des comprimés de la deuxième plaquette (ce qui est également le cas pour un retardement des règles). Il est important de souligner qu'il ne faut pas prolonger la période sans comprimés.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Levorichter 30 dans la population avant l'âge pubertaire.

Mode d'administration

Pour administration orale.

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs oraux de type combiné (COCs) ne doivent pas être utilisés dans l'une des conditions mentionnées ci-dessous. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise de COCs, leur utilisation doit cesser immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
 - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP])
 - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S
 - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4)
 - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4)
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
 - Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine)
 - Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT])
 - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
 - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux
 - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
 - diabète avec symptômes vasculaires
 - hypertension artérielle sévère
 - dyslipoprotéïnémie sévère
 - Affection hépatique sévère, en cours ou passée, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas redevenues normales
 - Présence ou antécédents de tumeurs du foie (bénignes ou malignes)
 - Tumeur maligne hormono-dépendante avérée ou suspectée (par ex., tumeur au niveau des organes génitaux ou du sein)
 - Saignement vaginal non diagnostiqué
 - Utilisation concomitante avec le millepertuis (voir rubrique 4.5)
 - Hypersensibilité aux substances actives lévonorgestrel, éthinylestrodiol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Levorichter 30 est contre-indiquée avec des médicaments concomitants contenant ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, dasabuvir, glécaprevir/pibrentasvir et sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Levorichter 30 doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Levorichter 30 doit être discutée entre le médecin et la patiente.

1. Troubles circulatoires

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, comme Levorichter 30, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. La décision d'utiliser Levorichter 30 doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Levorichter 30, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an.

Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

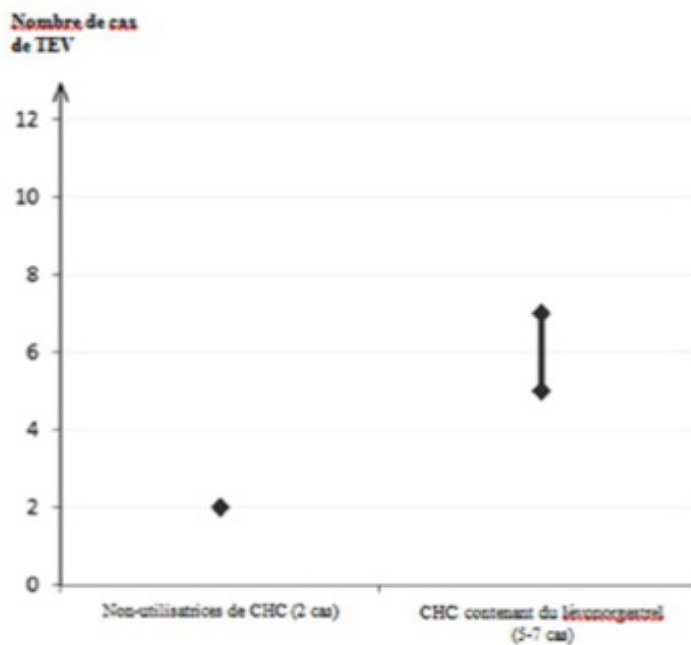
Des études épidémiologiques chez des femmes qui utilisent des contraceptifs oraux combinés à faible dose (<50 µg d'éthinylestradiol) ont révélé que sur 10 000 femmes, entre 6 et 12 environ développeront une TEV en un an.

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

Ce nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

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

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



Dans des cas extrêmement rares, des thromboses ont été rapportées chez des femmes prenant des CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, par ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV

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

Levorichter 30 est contre-indiquée chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le COC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du dispositif transdermique/de la pilule/de l'anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Levorichter 30 n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans).	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Âge augmenté	En particulier au-delà de 35 ans.

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

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

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

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

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

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

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

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

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

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

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débiter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

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

Facteurs de risque de TEA

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau).

Levorichter 30 est contre-indiquée chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

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

Symptômes de TEA

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

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

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

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

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

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

2. Tumeurs

Cancer du col utérin

Un risque accru de cancer du col utérin chez les utilisatrices de COCs à long terme a été signalé dans certaines études épidémiologiques, mais on continue à se demander dans quelle mesure cette observation serait imputable à un biais lié au comportement sexuel et à d'autres facteurs tels que le papillomavirus humain (HPV).

Cancer du sein

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a démontré une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) du diagnostic de cancer du sein chez les femmes utilisant des COCs. Cette augmentation du risque disparaît progressivement dans les dix années qui suivent l'arrêt de l'utilisation de COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supérieur de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices actuelles ou récentes de COC est faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études n'apportent aucun élément en faveur d'une relation de causalité.

Cette augmentation du risque pourrait être due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques de ces contraceptifs ou à une association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de COCs ont tendance à être cliniquement moins avancés que ceux enregistrés chez des femmes n'ayant jamais utilisé de COCs.

Tumeurs hépatiques

Quelques rares cas de tumeurs hépatiques bénignes (par exemple, adénome hépatique, hyperplasie nodulaire focale), et encore plus rarement, de tumeurs hépatiques malignes chez les utilisatrices de COCs ont été rapportés. Dans quelques cas isolés, ces tumeurs se sont manifestées par des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital. Le diagnostic différentiel doit envisager une tumeur hépatique en cas de douleurs sévères de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation de volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale chez des femmes sous COC.

L'utilisation de CHC à haute dose (50 µg d'éthinylestradiol) réduit le risque de cancer de l'endomètre et des ovaires. Ceci n'a pas encore été

confirmé avec les CHC à plus faible dose.

3. Autres affections

Dépression

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.

Hypertriglycéridémie

Les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou avec une prédisposition héréditaire à cette affection pourraient présenter un risque accru de pancréatite quand elles prennent des COCs.

Troubles hépatiques

Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt de l'utilisation des COC jusqu'à normalisation des paramètres de la fonction hépatique.

Hypertension

Bien que de légères élévations de la tension artérielle aient été décrites chez de nombreuses femmes prenant des COCs, les élévations cliniquement significatives sont rares. L'arrêt immédiat de l'utilisation de COC ne se justifie que dans ces rares cas. En cas d'hypertension préexistante durant l'utilisation d'un COC, si des valeurs tensionnelles élevées persistantes ou une augmentation significative de la tension artérielle ne répondent pas correctement au traitement antihypertenseur, il convient d'interrompre la prise du COC. Lorsque cela est jugé pertinent, le traitement par COC pourra être repris si le traitement antihypertenseur a permis la restauration des valeurs tensionnelles normales.

Angioedème

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'un angioedème héréditaire ou acquis.

Intolérance au glucose/diabète

Bien que les COCs puissent influencer sur l'insulinorésistance périphérique et sur la tolérance au glucose, rien n'indique qu'il soit nécessaire de modifier le schéma thérapeutique chez les femmes diabétiques utilisant des COCs faiblement dosés (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Cependant, les femmes diabétiques doivent être surveillées attentivement, en particulier au début de l'utilisation des COC.

Autres

Une récurrence d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit cholestatique survenu précédemment pendant la grossesse ou lors de l'utilisation antérieure de stéroïdes sexuels nécessite l'arrêt des COC.

L'apparition ou une aggravation des pathologies suivantes ont été décrites tant pendant la grossesse que lors de l'utilisation de COCs, sans qu'une corrélation avec ces derniers n'ait été mise en évidence: ictère et/ou prurit associés à une cholestase, lithiases biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolyticourémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Certains cas d'aggravation d'une dépression endogène, d'une maladie de Crohn et d'une rectocolite hémorragique ont été décrits lors de l'utilisation de COCs.

Un chloasma peut survenir occasionnellement, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes qui ont une tendance au chloasma doivent éviter l'exposition au soleil ou aux rayons ultraviolets lorsqu'elles prennent des COCs.

Examen médical/consultation médicale

Avant l'instauration ou la reprise du traitement par Levorichter 30, il sera nécessaire d'obtenir un historique médical complet (y compris les antécédents familiaux) et d'écarter toute grossesse éventuelle. Il sera également nécessaire de mesurer la pression artérielle et de réaliser un examen clinique, en tenant compte des contre-indications (voir rubrique 4.3) et des mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Levorichter 30 comparé à celui associé aux autres COCs, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose. La femme devra également être informée de la nécessité de lire attentivement la notice et de respecter scrupuleusement les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens pratiqués reposeront sur les recommandations médicales établies et seront adaptées à chaque patiente.

La patiente devra être informée que les contraceptifs oraux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles (MST).

Efficacité réduite

L'efficacité des contraceptifs oraux peut être réduite en cas d'oubli de comprimés, de vomissements (voir rubrique 4.2), de diarrhée (voir rubrique 4.2) ou de prise concomitante d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Diminution du contrôle du cycle

Des saignements irréguliers (petites pertes sanglantes ou hémorragies utérines secondaires) peuvent survenir avec la prise de contraceptifs oraux de type combiné, en particulier au cours des premiers mois. L'évaluation de la survenue de saignements irréguliers ne sera donc pertinente qu'après une période d'adaptation d'environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers surviennent après des cycles antérieurs réguliers, des causes non hormonales seront envisagées et des précautions diagnostiques adéquates seront prises pour éliminer la possibilité d'une tumeur maligne ou d'une grossesse. Ces mesures peuvent comporter un curetage.

Certaines femmes n'ont pas de saignement menstruel pendant la période sans comprimés. Si les pilules contraceptives ont été prises conformément aux instructions décrites au paragraphe 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Si les comprimés n'ont pas été pris conformément aux instructions avant le premier saignement menstruel absent, ou si deux saignements menstruels sont absents, il faudra s'assurer de l'absence d'une grossesse avant de poursuivre l'utilisation des COC.

Élévations des ALAT

Dans les études cliniques patientes infectées par le virus de l'hépatite C (VHC) qui utilisaient des médicaments contenant

ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, des élévations des ALAT supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale ont été observées significativement plus fréquentes chez femmes qui utilisaient des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHCs). Des élévations des ALAT ont également été observées avec des médicaments antiviraux contre l'hépatite C contenant du glécaprèvir/pibrentasvir et du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (voir la rubrique 4.3 et 4.5).

Excipients

Lactose et saccharose

Les patients 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.

Les patients 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.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Note: Il convient de vérifier les informations relatives à la prescription des médicaments concomitants pour identifier d'éventuelles interactions.

Les interactions entre les contraceptifs combinés et d'autres substances peuvent entraîner une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'œstrogènes et de progestatifs.

La réduction des concentrations plasmatiques d'œstrogènes et de progestatifs peut entraîner une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et réduire l'efficacité du contraceptif combiné.

Associations contre-indiquées

+ Millepertuis (voir rubrique 4.3)

Diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de diminution de l'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être graves (grossesse).

+ Ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir (voir rubrique 4.3)

Augmentation de l'hépatotoxicité.

Interactions pharmacodynamiques

L'administration concomitante de médicaments contenant ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, dasabuvir, avec ou sans ribavirin, glécaprèvir/pibrentasvir et sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (voir la rubrique 4.3 et 4.4). Par conséquent, les patientes qui prennent Levorichter 30 doivent changer pour une autre méthode contraceptive (par exemple la contraception progestative seule ou les méthodes non hormonales) avant l'instauration de ces médicaments. Vous pouvez recommencer à prendre Levorichter 30 2 semaines après la fin du traitement avec ces médicaments.

Interactions pharmacocinétiques

- Effets d'autres médicaments sur Levorichter 30

Des interactions peuvent se produire avec des médicaments qui induisent les enzymes microsomaux. 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. L'induction enzymatique maximale est généralement observée dans les quelques semaines qui suivent. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut se poursuivre pendant 4 semaines environ.

Traitement à court terme

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 à long terme

Chez les femmes sous traitement à long terme par inducteurs enzymatiques, il est recommandé d'utiliser une autre méthode contraceptive fiable non hormonale.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance des COCs (diminution de l'efficacité des COCs par induction enzymatique), par ex.

les barbituriques, le bosentan, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine et les médicaments anti-VIH ritonavir, névirapine et efavirenz, et éventuellement le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Les substances ayant des effets variables sur la clairance des COCs:

Lorsqu'elles sont administrées conjointement à des COCs, de nombreuses associations d'inhibiteurs de protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations avec des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques des œstrogènes ou des progestatifs. L'effet net de ces modifications peut se révéler cliniquement pertinent dans certains cas.

C'est pourquoi il convient de consulter les informations de prescription des produits concomitants contre le VIH/VHC pour connaître les interactions éventuelles et les recommandations qui y sont associées. En cas de doute, les femmes sous inhibiteur de protéase ou inhibiteur non nucléosidique

de la transcriptase inverse devront utiliser une méthode contraceptive complémentaire de type barrière.

- Effets de Levorichter 30 sur d'autres médicaments

Les COCs peuvent affecter le métabolisme de certaines autres substances actives. Ainsi, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent s'élever (par ex., cyclosporine) ou diminuer (par ex., lamotrigine).

- Autres formes d'interaction

Modafinil

Risque de réduction de l'efficacité contraceptive pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil, en raison de son potentiel inducteur enzymatique.
Utiliser une contraceptive orale à dose habituelle ou une autre méthode contraceptive.

Vémurafénib

Risque de réduction des concentrations d'œstrogènes et de progestatifs, avec un risque conséquent de manque d'efficacité.

Pérampanel

Pour les doses de pérampanel supérieures ou égales à 12 mg/j; risque de diminution de l'efficacité contraceptive.
Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

Ulipristal

Risque d'antagonisme des effets du progestatif. Ne pas reprendre une contraception combinée pendant au moins 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.

Rufinamide

Réduction modérée des concentrations d'éthinylestradiol. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

Etoricoxib

Augmentation des concentrations d'éthinylestradiol avec l'étoricoxib.

Analyses de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains examens de laboratoire, dont les paramètres biochimiques fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, les taux plasmatiques de protéines (de transport) (p. ex. globuline de liaison aux corticostéroïdes et fractions lipidique / lipoprotéique), les paramètres du métabolisme glucidique et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Ces modifications demeurent généralement dans les limites des valeurs normales de laboratoire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Levorichter 30 n'est pas indiqué en cas de grossesse.

En cas de grossesse pendant la prise de Levorichter 30, le traitement doit être immédiatement arrêté.

Les études épidémiologiques complètes n'ont révélé aucun risque accru de malformations congénitales chez les enfants nés de femmes ayant pris des COCs 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 TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Levorichter 30 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

La lactation pourrait être influencée par l'utilisation de pilules contraceptives étant donné qu'elles peuvent diminuer la quantité de lait maternel et en modifier la composition. Par conséquent, l'utilisation des contraceptifs oraux de type combiné n'est généralement pas recommandée tant que l'enfant n'est pas complètement sevré. De petites quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou leurs métabolites peuvent être excrétés dans le lait. Ces quantités peuvent avoir des répercussions sur l'enfant. Si la femme souhaite allaiter, d'autres méthodes de contraception doivent être proposées.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Aucun effet n'a été observé chez les utilisatrices d'un COC sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant l'utilisation de l'éthinylestradiol/lévonorgestrel:

Classe de systèmes d'organes 17.1	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100)	Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)	Très rare (<1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris kystes et polypes)				Carcinomes hépatocellulaires, tumeurs bénignes du foie (par ex., hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique)	
Infections et infestations	Vaginite, y compris candidose vaginale				
Affections du système immunitaire			Réactions anaphylactiques, dont de rares cas d'urticaire, d'angio-œdème, de troubles circulatoires et respiratoires sévères	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé	Exacerbation des symptômes de l'angioœdème héréditaire et acquis
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)	Intolérance au glucose	Exacerbation d'une porphyrie	
Affections psychiatriques	Sauts d'humeur, y compris une dépression Modification de la libido				
Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissements			Exacerbation d'une chorée	
Affections oculaires			Intolérance aux lentilles de contact	Névrite optique, thrombose vasculaire rétinienne	
Affections vasculaires		Hypertension	Thrombo-embolie veineuse et thrombo-embolie artérielle	Aggravation des veines variqueuses	
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, douleurs abdominales	Crampes abdominales, ballonnements		Colite ischémique	Maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique)
Affections hépatobiliaires			Ictère cholestatique	Pancréatite, calculs biliaires, cholestase	état hépatocellulaire (par ex., hépatite, résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Éruption cutanée, chloasma (mélasme) qui peut persister, hirsutisme, alopecie	Érythème noueux	Érythème polymorphe	
Affections du rein et des voies urinaires				Syndrome hémolytique urémique	
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs, tendresse des seins, gonflement et sécrétions mammaires, dysménorrhée, modification des règles, modification de l'ectropion et des sécrétions vaginales, aménorrhée				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention de fluides/œdème, modification du poids (gain ou perte de poids)				
Investigations		Modification des lipides plasmatiques, y compris hypertriglycémie		Réduction des folates sériques	

Description de certains effets indésirables particuliers

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHCs ; ceci est abordé plus en détail en rubrique 4.4.

Les événements indésirables sévères suivants ont été décrits par les utilisatrices de COCs et sont discutés à la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et autres formes d'interactions ».

- Maladies thromboemboliques veineuses,
- Maladies thromboemboliques artérielles
- Hypertension
- Cancer du col de l'utérus
- Tumeurs hépatiques
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : chloasma, érythème noueux
- Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpes gestationis, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique.

Le diagnostic du cancer du sein est légèrement accru chez les utilisatrices de COC. Etant donné que le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation du nombre de cas est faible par comparaison au risque global de cancer du sein. Un lien de causalité avec les COC n'est pas connu. Pour un complément d'information, voir rubriques 4.3 et 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

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

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

4.9 Surdosage

Des symptômes de surdosage de contraceptifs oraux ont été rapportés chez les adultes, les adolescents et les enfants 12 ans et moins. Les symptômes de surdosage peuvent se manifester par des nausées, des vomissements, des douleurs aux seins, un engourdissement, des douleurs abdominales une somnolence/fatigue, et chez les jeunes filles, de faibles saignements vaginaux. Il n'y a pas d'antidote et le traitement sera uniquement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: *Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale*; Progestatifs et œstrogènes, associations fixes ; Code ATC: G03AA07

Mécanisme d'action

L'action contraceptive de Levorichter 30 dépend de l'interaction de différents facteurs. Les plus importants sont l'inhibition de l'ovulation et la modification de l'endomètre et de la sécrétion cervicale.

Les contraceptifs oraux combinés, lorsqu'ils sont pris correctement, sont associés à un taux d'échec d'environ 1% par an. Le taux d'échec peut augmenter en cas d'oubli ou de prise incorrecte de la pilule.

Des essais cliniques ont été menés chez 2498 femmes âgées de 18 à 40 ans. L'Index de Pearl global, calculé sur la base de 15 026 cycles de traitement au cours de ces essais, a été de 0,69 (intervalle de confiance à 95%: 0,30 – 1,36).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lévonorgestrel

Absorption

Après l'administration orale de Levorichter 30, le lévonorgestrel est absorbé rapidement et presque complètement. Après l'administration orale, le pic plasmatique du lévonorgestrel est atteinte en 30 à 120 minutes. La biodisponibilité est d'environ 100 % et le lévonorgestrel ne subit pas de métabolisme de premier passage.

Distribution

Le lévonorgestrel se lie fortement à l'albumine et aux protéines SHBG (protéine porteuse des hormones stéroïdes sexuelles) dans le plasma.

Biotransformation

Le métabolisme le plus important se produit par réduction du groupe Δ^4 -3-oxo et hydroxylation aux positions 2 α , 1 β et 16 β , suivies par la conjugaison. La plupart des métabolites circulant dans le sang sont des sulfates de 3 α , 5 β -tétrahydro-lévonorgestrel, alors que l'élimination se fait principalement sous forme de glucuroconjugués. Une partie du lévonorgestrel original circule également sous forme de 17 β -sulfate. Il y a d'importantes variations inter-individuelles dans les valeurs de clairance métabolique, ce qui pourrait expliquer en partie les différences importantes entre utilisatrices observées dans les concentrations de lévonorgestrel.

Élimination

Le lévonorgestrel a une demi-vie d'élimination d'environ 36 heures à l'état d'équilibre. Le lévonorgestrel et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines (40 à 68 %), 16 % à 48 % environ étant éliminés dans les fèces.

Ethinylestradiol

Absorption

L'éthinylestradiol est absorbé rapidement et presque complètement par le tractus gastro-intestinal. Les taux plasmatiques maximum sont atteints en 60 à 180 minutes. En conséquence de la conjugaison présystémique et du métabolisme de premier passage, la biodisponibilité moyenne est de 40 à 45%. On peut s'attendre à une légère élévation de l'aire sous la courbe et de la C_{max} avec le temps.

Distribution

L'éthinylestradiol se lie aux protéines plasmatiques, presque exclusivement à l'albumine, à hauteur de 98,8 %.

Biotransformation

L'éthinylestradiol subit une conjugaison présystémique dans la muqueuse de l'intestin grêle et dans le foie. L'hydrolyse des conjugués directs de l'éthinylestradiol grâce à la flore intestinale donne l'éthinylestradiol, qui peut être réabsorbé, et entraîne l'établissement d'une circulation entérohépatique. La principale voie de métabolisation de l'éthinylestradiol est l'hydroxylation médiée par le cytochrome P450, dans laquelle les principaux métabolites sont 2-OH-éthinylestradiol et 2-méthoxy-éthinylestradiol. Une métabolisation complémentaire de 2-OH-éthinylestradiol donne lieu à des métabolites chimiquement réactifs.

Élimination

La demi-vie plasmatique d'élimination de l'éthinylestradiol est d'environ 29 heures (26 à 33 heures), la clairance plasmatique est comprise entre 10 et 30 L/h. Les conjugués de l'éthinylestradiol et ses métabolites sont éliminés dans les urines et les fèces (ratio 1:1).

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité aiguë de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel est faible. En raison des différences marquées entre les espèces, la valeur prévisionnelle des résultats pré-cliniques sur l'application des oestrogènes chez l'homme est limitée.

Chez l'animal de laboratoire, les oestrogènes ont montré un effet embryocide à des doses relativement faibles ; des malformations de l'appareil urogénital et une féminisation des fœtus mâles ont été observées. Le lévonorgestrel a révélé un effet virilisant chez les fœtus femelles. Les études toxicologiques de la reproduction chez le rat, la souris et le lapin n'ont démontré aucun effet tératogène outre l'effet sur la différenciation sexuelle. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme outre ceux mentionnés dans d'autres rubriques du RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

- Silice colloïdale anhydre
- stéarate de magnésium
- talc
- amidon de maïs
- lactose monohydraté.

Enrobage :

- Saccharose
- talc
- carbonate de calcium
- dioxyde de titane (E171)
- copovidone K90
- Macrogol 6000
- silice colloïdale anhydre
- polyvidone K30
- carboxyméthylcellulose sodique.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette aluminium-PVC/PVDC

Conditionnements : 1 × 21 comprimés enrobés, 3 × 21 comprimés enrobés, 6 × 21 comprimés enrobés et 13 × 21 comprimés enrobés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées..

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Budapest
Hongrie

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

BE : BE285232
LU : 2003030013

- 0409977 : 3 x 21 comprimés enrobés
- 0801659 : 6 x 21 comprimés enrobés
- 0801662 : 13 x 21 comprimés enrobés

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

Date de première autorisation: 28/08/2006
Date de dernier renouvellement: 25/05/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2025

1

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