

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEVONORGESTREL EG 1,5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lévonorgestrel..... 1,50 mg
Pour un comprimé.

Chaque comprimé contient 154,00 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé rond, blanc à blanc-cassé, non enrobé gravé d'un « 251 » sur une seule face et lisse sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception d'urgence dans un délai de 72 heures après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement nécessite la prise d'un comprimé. L'efficacité du traitement est d'autant plus grande qu'il est mis en route rapidement après le rapport non protégé. C'est pourquoi le comprimé doit être pris le plus tôt possible, si possible dans les 12 heures après le rapport sexuel non protégé, et dans les 72 heures (3 jours) au plus tard après le rapport.

LEVONORGESTREL EG peut être pris à n'importe quelle période du cycle.

En cas de vomissements survenant dans les trois heures suivant la prise du comprimé, un autre comprimé doit être pris immédiatement.

Pour les femmes qui ont utilisé des médicaments inducteurs enzymatiques au cours des 4 dernières semaines et qui ont besoin d'une contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale, à savoir un dispositif intra-utérin au cuivre (DIU-Cu), ou de prendre une double dose de lévonorgestrel (soit 2 comprimés pris ensemble) pour les femmes qui ne peuvent ou ne veulent pas utiliser le DIU-Cu (voir rubrique 4.5).

Après utilisation de la contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser un moyen contraceptif local (préservatif, spermicide, cape cervicale) jusqu'au retour des règles suivantes. L'utilisation de LEVONORGESTREL EG ne contre-indique pas la poursuite d'une contraception hormonale régulière.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au lévonorgestrel ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La contraception d'urgence est une méthode occasionnelle ; elle ne doit en aucun cas se substituer à une contraception régulière.

Cette méthode ne permet pas d'éviter une grossesse dans tous les cas, surtout si la date du rapport non protégé est incertaine. Des données limitées et non concluantes suggèrent que LEVONORGESTREL EG ait une efficacité diminuée avec l'augmentation du poids corporel ou de l'indice de masse corporelle (IMC) (voir rubrique 5.1). Chez toutes les femmes, le contraceptif d'urgence doit être pris le plus rapidement possible après les rapports non protégés, quel que soit le poids corporel ou l'IMC de la femme. En cas de doute (plus de cinq jours de retard de règles ou saignements anormaux à la date prévue des règles, symptômes de grossesse), il est impératif de vérifier l'absence de grossesse par un test de grossesse.

Si la femme a déjà eu un premier rapport sexuel non protégé dans le même cycle qui date de plus de 72 heures, une fécondation liée à ce premier rapport sexuel est possible. Le traitement par le lévonorgestrel suivant un deuxième rapport sexuel pourrait être alors inefficace pour prévenir une grossesse.

En cas de survenue d'une grossesse après la prise de lévonorgestrel la possibilité d'une grossesse ectopique devra être envisagée. Le risque absolu de grossesse ectopique est faible car le lévonorgestrel empêche l'ovulation et la fécondation. La grossesse ectopique peut continuer malgré l'apparition de saignements utérins. En conséquence, le lévonorgestrel est déconseillé chez les femmes présentant un risque de grossesse ectopique (antécédents de salpingite ou de grossesse extra-utérine).

Le lévonorgestrel n'est pas recommandé en cas d'atteinte hépatique sévère. Les syndromes de malabsorption sévère, par exemple une maladie de Crohn, peuvent diminuer l'efficacité de lévonorgestrel.

Des cas d'événements thromboemboliques ont été rapportés avec la prise du lévonorgestrel. La possibilité d'une survenue d'un événement thromboembolique doit être prise en compte chez les femmes ayant d'autres facteurs de risque thromboemboliques préexistants, et en particulier des antécédents personnels ou familiaux suggérant une thrombophilie.

Après la prise de lévonorgestrel, les règles sont habituellement normales en abondance et surviennent en général à la date prévue, mais il existe parfois une avance ou un retard de quelques jours. Il est recommandé de consulter un médecin pour mettre en route ou réadapter une contraception régulière. Dans le cas où les règles ne surviendraient pas à la fin de la plaquette de contraceptif oral suivant la prise de lévonorgestrel, il faut éliminer la possibilité d'une grossesse.

Il n'est pas recommandé d'utiliser plusieurs fois du lévonorgestrel au cours d'un même cycle menstruel en raison du taux élevé d'hormones et de la possibilité de perturbations importantes du cycle menstruel. On conseillera à la femme ayant recours à l'utilisation répétée de la contraception d'urgence, de choisir une méthode contraceptive à long terme.

L'utilisation de la contraception d'urgence ne dispense pas des précautions à prendre contre les maladies sexuellement transmissibles.

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

dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Associations à prendre en compte

Le métabolisme du lévonorgestrel est accéléré par la prise simultanée d'inducteurs des enzymes hépatiques, principalement les inducteurs enzymatiques CYP3A4. Il a été démontré que l'administration concomitante d'éfavirenz réduit les taux plasmatiques de lévonorgestrel (ASC) d'environ 50%.

Les médicaments susceptibles d'avoir le même effet de réduction des taux plasmatiques de lévonorgestrel comprennent les barbituriques (y compris primidone), la phénytoïne, la carbamazépine, les médicaments à base de plantes contenant *Hypericum perforatum* (millepertuis), la rifampicine, le ritonavir, la rifabutine et la griséofulvine.

Pour les femmes qui ont utilisé des médicaments inducteurs enzymatiques dans les 4 dernières semaines et qui ont besoin d'une contraception d'urgence, l'utilisation d'une contraception d'urgence non hormonale (soit un DIU-Cu) devrait être envisagée. Prendre une double dose de lévonorgestrel (soit 3000 µg dans les 72 heures après le rapport sexuel non protégé) est une option pour les femmes qui ne peuvent pas ou ne veulent pas utiliser un DIU-Cu, bien que cette combinaison spécifique (double dose de lévonorgestrel lors de l'utilisation concomitante d'un inducteur enzymatique) n'ait pas été étudiée.

Les médicaments contenant du lévonorgestrel peuvent augmenter le risque de toxicité de la ciclosporine en raison d'une éventuelle inhibition du métabolisme de la ciclosporine.

L'ulipristal acétate est un modulateur du récepteur de la progestérone qui peut interagir avec l'action progestative du lévonorgestrel. L'utilisation concomitante du lévonorgestrel et de médicaments contenant de l'ulipristal acétate n'est pas recommandée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament ne peut interrompre une grossesse en cours.

En cas d'échec de cette contraception avec poursuite de la grossesse, les résultats d'études épidémiologiques indiquent que les progestatifs n'entraînent pas de risque malformatif chez le fœtus.

En cas de prise de lévonorgestrel supérieure à 1,5 mg, on ne connaît pas les conséquences chez l'enfant.

Allaitement

Le lévonorgestrel est excrété dans le lait. Il est donc recommandé d'allaiter juste avant de prendre le comprimé de lévonorgestrel et de ne pas allaiter pendant au moins 8 heures après la prise de lévonorgestrel.

Fertilité

Un retour rapide à la fertilité est probable après la prise de lévonorgestrel en contraception d'urgence; par conséquent, une contraception hormonale régulière doit être poursuivie ou initiée dès que possible après la prise de lévonorgestrel afin de prévenir la survenue ultérieure d'une

grossesse.

L'expérience clinique ne révèle aucun effet sur la fertilité chez les humains après la prise de lévonorgestrel. De même, les études précliniques ne montrent pas d'effet délétère sur la fertilité chez les animaux (voir rubrique 5.3).

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

Il n'existe pas d'étude sur les capacités individuelles à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

Néanmoins, en cas de fatigue ou vertige, les femmes ne doivent pas conduire ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Le tableau suivant indique la fréquence des effets indésirables rapportés après la prise de 1,5 mg de lévonorgestrel au cours des études cliniques*.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables (fréquence)	
	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100 à 1/10)
Affections du système nerveux	Vertiges Céphalées	
Affections gastro-intestinales	Nausées Douleurs abdominales	Diarrhées ¹ Vomissements
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs pelviennes Métrorragies ¹ Règles abondantes ² Retard de règles ³ Tension mammaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ¹	

* Etude 1 (n=544): Contraception, 2002, 66, 269-273

* Etude 2 (n=1359): Lancet, 2002, 360:1803-10

* Etude 3 (n=1117) : Lancet 2010 ; 375/555-62

* Etude 4 (n=840): Obstetrics and Gynecology 2006; 108:1089-1097

¹ Non rapporté dans l'étude 1

² Non rapporté dans l'étude 2

³ Retard de plus de 7 jours.

Ces effets indésirables disparaissent habituellement en 48 heures après la prise de lévonorgestrel. Une tension mammaire, des spotting et des saignements irréguliers sont rapportés chez 30 pour cent des femmes et peuvent se poursuivre jusqu'aux prochaines règles, lesquelles peuvent être retardées.

Des réactions d'hypersensibilité cutanées ont été rapportées après la prise de lévonorgestrel.

Des cas d'événements thromboemboliques ont été rapportés au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Il n'a pas été rapporté d'effet grave après absorption de fortes doses de contraceptifs oraux. Le surdosage peut entraîner des nausées et des hémorragies de privation. Il n'y a pas d'antidote spécifique et le traitement est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : CONTRACEPTION D'URGENCE, code ATC : G03AD01

Le mode d'action principal est de bloquer et/ou de retarder l'ovulation par la suppression du pic de l'hormone lutéinisante (LH). Le lévonorgestrel interfère avec le processus d'ovulation uniquement s'il a été administré avant l'augmentation initiale du taux de LH. Le lévonorgestrel n'a pas d'effet contraceptif d'urgence s'il est administré plus tard au cours du cycle.

Lors des études cliniques, la proportion des grossesses évitées après l'utilisation du lévonorgestrel variait entre 52 % (Glasier, 2010) et 85 % (Von Hertzen, 2002). L'efficacité semble diminuer avec le temps écoulé depuis le rapport sexuel.

Il n'existe que des données limitées et non concluantes quant à l'effet d'un poids corporel élevé/un IMC élevé sur l'efficacité contraceptive. Dans trois études OMS, aucune tendance de baisse de l'efficacité n'a été observée avec l'augmentation du poids corporel/IMC (Tableau 1), tandis que dans les deux autres études (Creinin et al., 2006 et Glasier et al., 2010), une baisse de l'efficacité contraceptive a été observée avec l'augmentation du poids corporel ou de l'IMC (Tableau 2). Les deux meta-analyses excluaient la prise plus de 72 heures après le rapport sexuel non protégé (par ex. hors indication de l'étiquette quant à l'usage de lévonorgestrel) et chez les femmes qui avaient encore d'autres rapports sexuels non protégés.

Tableau 1 : Meta-analyse de trois études OMS (Von Hertzen et al., 1998 et 2002 ; Dada et al., 2010)

IMC (kg/m ²)	Insuffisance pondérale 0 ? 18,5	Normal 18,5 ? 25	Surcharge pondérale 25 ? 30	Obèse ? 30
N total	600	3952	1051	256
N de grossesses	11	39	6	3
Taux de grossesses	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Intervalle de confiance	0,92 ? 3,26	0,70 ? 1,35	0,21 ? 1,24	0,24 ? 3,39

Tableau 2 : Meta-analyse des études de Creinin et al., 2006 et de Glasier et al., 2010

IMC (kg/m ²)	Insuffisance pondérale 0 ? 18,5	Normal 18,5 ? 25	Surcharge pondérale 25 ? 30	Obèse ? 30
--------------------------	------------------------------------	---------------------	--------------------------------	---------------

N total	64	933	339	212
N de grossesses	1	9	8	11
Taux de grossesses	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Intervalle de confiance	0,04 ? 8,40	0,44 ? 1,82	1,02 ? 4,60	2,62 ? 9,09

Aux doses utilisées, le lévonorgestrel n'induit pas de modification significative des facteurs de la coagulation, ni du métabolisme des lipides et des glucides.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité du lévonorgestrel est voisine de 100 %. Dans le plasma, il est fortement lié à la SHBG. Le lévonorgestrel est éliminé par les reins (60-80 %) et par le foie (40-50 %).

Après administration orale de 1,5 mg de lévonorgestrel, la demi-vie plasmatique du médicament est estimée à 43 heures. La concentration plasmatique maximale de lévonorgestrel (approximativement 40 nmol/L) est atteinte au bout de 3 heures. Hydroxylé au niveau du foie, le lévonorgestrel est éliminé sous forme glycuconjuguée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne suggèrent pas d'autres risques dans l'espèce humaine que ceux indiqués dans les autres sections de ce résumé des caractéristiques produit. Des données chez l'animal ont montré une virilisation des f?tus femelles après administration de lévonorgestrel à hautes doses.

Une étude préclinique conduite chez la souris n'a montré aucun effet délétère sur la fertilité de la descendance de mères ayant reçu du lévonorgestrel pendant la gestation. Les conséquences d'une exposition au lévonorgestrel sur le développement précoce des pré-embryons avant leur implantation ont été étudiées chez la souris. Deux études ont montré que le lévonorgestrel n'avait aucun effet secondaire sur la fertilisation et sur la croissance in vitro des pré-embryons.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Polyvinylpyrrolidone, lactose monohydraté, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1, 5, 10, 25 ou 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium) de 1 comprimé. Chaque plaquette est contenue dans un carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS

CENTRAL PARK

9-15 RUE MAURICE MALLET

92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

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

- 34009 278 105 9 6 : 1 comprimé pelliculé sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 586 418 8 6 : 5 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 586 419 4 7 : 10 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 586 420 2 9 : 25 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 586 421 9 7 : 50 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.