

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lévonorgestrel..... 100 microgrammes
Ethinylestradiol..... 20 microgrammes

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : un comprimé contient 89,38 mg de lactose anhydre.

Le pelliculage contient de la laque aluminique de rouge Allura AC (E129) et de la lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rose, rond, de diamètre 5,7 mm environ.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 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 LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette thermoformée, tous les jours à peu près à la même heure, si besoin avec un peu d'eau. Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette.

Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.

Début de traitement par LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé

Absence de contraception hormonale le mois précédent :

- Prendre le 1^{er} comprimé le 1^{er} jour des règles.
- Il est possible de commencer la prise entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour mais, pendant le premier cycle, l'utilisation simultanée d'une barrière mécanique sera recommandée pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.

Relais d'un autre contraceptif hormonal estroprogestatif (contraceptif hormonal combiné (CHC), anneau vaginal ou dispositif transdermique (patch)) :

- Prendre le 1^{er} comprimé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés.
- Dans le cas de l'anneau vaginal ou du dispositif transdermique, prendre le 1^{er} comprimé le jour de retrait ou au plus tard le jour prévu pour l'application du nouveau dispositif ou du nouvel anneau.

Relais d'une contraception progestative (pilule microdosée, injectable, implant, dispositif intra-utérin [DIU] contenant un progestatif) :

- Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN devra être débuté le lendemain de l'arrêt.
- Le relais d'un implant ou d'un DIU se fait le jour du retrait, et le relais d'un contraceptif injectable se fait le jour prévu pour la nouvelle injection. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception pendant les 7 premiers jours de traitement.

Après une interruption de grossesse du premier trimestre :

- Il est possible de débuter LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.

Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre :

- Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thrombo-embolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des relations sexuelles ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement : voir rubrique 4.6.

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli, particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé de la plaquette en cours et le 1^{er} comprimé de la plaquette suivante.

- Si l'oubli d'un comprimé est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Si l'oubli d'un comprimé est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, la sécurité contraceptive n'est plus assurée.

Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de prendre des 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 obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophysaire-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 suivants à l'heure habituelle.

Elle devra aussi utiliser simultanément une contraception mécanique complémentaire (exemple, 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. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la plaquette.

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, si plusieurs comprimés ont été oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.

Semaine 3

Le risque de diminution de l'efficacité contraceptive est maximal compte tenu de l'approche de la période de 7 jours sans comprimés. 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, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une autre méthode de contraception 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 courante, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes.

L'apparition d'une hémorragie de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des spotting (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies 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 courante. 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'hémorragie de privation pendant la première période normale sans comprimé, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée.

En cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.

- Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise du comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.
- Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir rubrique 4.2. « Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés »).

Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) à partir d'une autre plaquette.

Comment déplacer ou retarder les règles

Pour retarder la survenue des règles, la femme doit commencer une nouvelle plaquette immédiatement après avoir terminé la plaquette précédente, sans interruption. Les règles peuvent être retardées aussi longtemps qu'on le souhaite, mais jamais au-delà de la fin de la seconde plaquette. Au cours de cette période, la femme peut présenter des métrorragies ou des spotting. LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN peut ensuite être repris de façon régulière après la période habituelle de 7 jours sans comprimés.

Pour décaler ses règles à un autre jour de la semaine, on peut conseiller à la femme de raccourcir la prochaine période d'interruption sans comprimés du nombre de jours souhaité. Plus on raccourcit la phase d'interruption, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation augmente et plus la femme risque de présenter une métrorragie ou un spotting pendant l'utilisation de la plaquette suivante (exactement comme lorsque l'on cherche à retarder les règles).

4.3. Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les conditions suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un contraceptif oral de type combiné, l'utilisation de contraceptifs oraux doit cesser immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

- o 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])
 - o 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
 - o Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4)
 - o 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)
 - o Thrombo-embolie artérielle ? présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine)
 - o Affection cérébrovasculaire ? présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT])
 - o Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anti cardiolipine, anticoagulant lupique)
 - o Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux
 - o Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
 - § diabète avec symptômes vasculaires
 - § hypertension artérielle sévère
 - § dyslipoprotéinémie sévère
- Pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie importante ;
 - Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ;
 - Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne ;
 - Tumeur maligne hormono-dépendante, diagnostiquée ou suspectée (exemple : des organes génitaux ou des seins) ;
 - Aménorrhée d'étiologie inconnue ;
 - Saignements vaginaux non diagnostiqués ;
 - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ;

- LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN est contre-indiquée en association avec le millepertuis (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN et des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, et le dasabuvir, ou médicament contenant glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

En raison de la présence de lécithine de soja, ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.

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 LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 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 LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN doit être discutée entre le médecin et la patiente.

LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé et Thrombose

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

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

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

On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6¹ développeront une TEV sur une période d'un an.

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.

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

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

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

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

Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci

sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

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

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme 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 de la pilule (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 antithrombotique devra être envisagé si LEVONORGESTREL ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Age	En particulier au-delà de 35 ans

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

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

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

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

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

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;

- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

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

- apparition soudaine et inexplicée 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 débuter 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 CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3).

Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement ? dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Age	En particulier au-delà de 35 ans

Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thromboembolie 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 œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

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

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

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;

- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé et Tumeurs

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les CHC pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de CHC au long cours (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le Papillomavirus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt du CHC.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices de CHC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de CHC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie (par exemple : adénome hépatique, hyperplasie nodulaire focale), et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de CHC.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous CHC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de CHC plus fortement dosés (50 microgrammes éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les CHC plus faiblement dosés.

Autres pathologies

Hypertriglycéridémie

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'un CHC.

Hypertension artérielle

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous CHC mais elle était rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate du CHC n'est justifiée que dans ces rares cas.

La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant un CHC doit faire interrompre celle-ci.

Le CHC pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

Affections hépatiques

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

Angio-dème

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

Intolérance au glucose/Diabète

Les CHC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant un CHC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un CHC.

Autres

La récurrence d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le CHC.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des CHC, bien que la responsabilité des CHC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose, états dépressifs.

Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous CHC.

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 survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous CHC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violet.

Une attention particulière devra être portée aux patientes ayant une hyperprolactinémie.

Consultation/examen médicale

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les 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 LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

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

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

Examens biologiques

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticostéroïd-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité d'une CHC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés actifs (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) ou de prise concomitante d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Troubles du cycle

Des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs oraux, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception.

Excipients à effet notable

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

Le pelliculage contient de la laque aluminique de rouge Allura AC (E129) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, ne pas utiliser ce médicament.

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

Préambule : consulter les informations de prescription des médicaments concomitants afin d'identifier les éventuelles interactions.

Effets d'autres médicaments sur LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN

- Augmentation de la clairance des hormones sexuelles (efficacité diminuée du COC par induction enzymatique) ? liste non exhaustive des substances

Les interactions peuvent se produire avec des médicaments qui induisent les enzymes microsomales pouvant entraîner une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et conduire à la survenue de saignements et/ ou à l'échec de la contraception.

L'induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement.

L'induction enzymatique est maximale généralement quelques semaines après le début de la prise. Après la cessation de la thérapie médicamenteuse, l'induction enzymatique peut être maintenue pendant environ 4 semaines.

Traitement de courte durée

Les femmes traitées avec des médicaments inducteurs enzymatiques doivent utiliser temporairement une méthode barrière ou une autre méthode de contraception en plus du COC. La méthode barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement médicamenteux concomitant et pendant 28 jours après son arrêt. Si le traitement médicamenteux va au-delà de la fin des comprimés dans la boîte de COC, la prochaine boîte de COC doit être démarrée juste après la précédente sans l'intervalle habituel sans comprimé.

Traitement à long terme

Chez les femmes ayant un traitement à long terme avec des substances actives inductrices enzymatiques au niveau hépatique, une autre méthode de contraception fiable non hormonale est recommandée.

Substances concernées - liste non exhaustive :

Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, eslicarbazépine, oxcarbazépine, felbamate), aprépitant, bosentan, dabrafénib, éfavirenz, élvitégravir, enzalutamide, griséofulvine, inhibiteurs de protéases boostées par ritonavir, millepertuis, modafinil, névirapine, rifabutine, rifampicine, rufinamide, topiramate, vémurafénib, etc.

- Substances ayant des effets variables sur la clairance du COC

En cas de co-administration avec les COC, de nombreuses combinaisons d'inhibiteurs de la protéase du VIH et des inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidiques, y compris des combinaisons avec des inhibiteurs de VHC peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques d'œstrogènes ou progestatifs. L'effet net de ces changements peut être cliniquement pertinent dans certains cas.

Par conséquent, les informations de prescription de médicaments concomitants VIH/VHC doivent être consultées pour identifier les interactions potentielles et les recommandations connexes. En cas de doute, une méthode contraceptive de barrière supplémentaire devrait être utilisée par les femmes sur les inhibiteurs de la protéase ou les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

- Substances diminuant la clairance de la COC (inhibiteurs d'enzymes)

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'œstrogène ou de la progestérone, ou les deux. La pertinence clinique de ces interactions reste inconnue.

Effets de LEVONORGESTREL / ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN sur d'autres médicaments

Les COC peuvent affecter le métabolisme de certaines autres substances actives. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent soit augmenter (par exemple la ciclosporine) ou diminuer (par exemple la lamotrigine).

In vitro l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible de CYP2C19, CYP1A1 et 1A2 ainsi qu'un mécanisme inhibiteur à base de CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2. Dans les essais cliniques, l'utilisation d'un contraceptif contenant de l'éthinylestradiol hormonal n'a pas conduit à une augmentation ou ni à une légère augmentation, dans les niveaux plasmatiques des substrats du CYP3A4 (par exemple le midazolam) tandis que les niveaux plasmatiques des substrats du CYP1A2 ont pu être légèrement augmenté (par exemple la théophylline) ou modérément (par exemple, la tizanidine).

- Lamotrigine

Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Eviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d'une contraception orale et après son arrêt.

Interactions pharmacodynamiques et autres interactions médicamenteuses

- 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/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, il a été observé des augmentations de transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez des patients traités par le glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir, 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). Dès lors, les utilisatrices de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN doivent changer de méthode de contraception (p. ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débiter un traitement avec ces associations de médicaments. LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN peut être réinstauré 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

- Pérampanel

Pour des doses de pérampanel ? 12 mg/j : risque de diminution de l'efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

- Ulipristal

Antagonisme des effets de l'ulipristal en cas de reprise d'un contraceptif hormonal moins de 5 jours après la prise de la contraception d'urgence.

Dans le cas où la (re)prise d'une contraception hormonale est envisagée, utiliser une contraception supplémentaire de type mécanique pendant les 12 jours qui suivent la (dernière) prise de l'ulipristal.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse sous ce médicament, son utilisation doit

immédiatement être interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse.

Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.

Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

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

Aucune étude sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines n'a été réalisée. Il n'a pas été observé d'effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines chez les utilisatrices de CHC.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par contraceptifs estroprogestatifs oraux :

Pour les effets indésirables graves, tels que les accidents thromboemboliques veineux et artériels, les cancers du col de l'utérus, les cancers du sein et les tumeurs hépatiques malignes, voir rubrique 4.4.

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

	Fréquent (? 1/100 et < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000 et < 1/100)	Rare (? 1/10 000 et < 1/1000)	Très rare (< 1/10 000)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)				Carcinome hépatocellulaire tumeurs hépatiques bénignes (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique)
Infections et infestations	Vaginite incluant candidose vaginale			

	Fréquent (? 1/100 et < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000 et < 1/100)	Rare (? 1/10000 et <1/1000)	Très rare (<1/10000)
Affections du système immunitaire			Réactions anaphylactiques avec de très rares cas d'urticaire, angio-œdème, troubles circulatoire et respiratoire sévères	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)	Intolérance au glucose	Exacerbation d'une porphyrie
Affections psychiatriques	Modification de l'humeur incluant la dépression, modification de la libido			
Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissement, céphalée	Migraine		Exacerbation d'une chorée
Affections oculaires			Irritation par les lentilles de contact	Névrite optique
Affections vasculaires		Hypertension artérielle	Thromboembolie veineuse et thromboembolie artérielle	Aggravation de varices

	Fréquent (? 1/100 et < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000 et < 1/100)	Rare (? 1/10000 et <1/1000)	Très rare (<1/10000)
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement, douleur abdominale	Crampes abdominales, ballonnement, diarrhées		Colite ischémique
Affections hépatobiliaires			Ictère cholestatique	Pancréatite, lithiase biliaire, cholestase
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Acné	Rashes, chloasma (mélasma) avec risque de persistance, hirsutisme, alopecie	Erythème noueux	Erythème polymorphe
Affections du rein et des voies urinaires				Syndrome hémolytique urémique
Affections des organes de reproduction et sein	Douleur, tension, gonflement et sécrétions mammaires, dysménorrhé, modification des règles, modification d'un ectropion et des sécrétions vaginales, aménorrhée			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique/?dème, modification du poids (augmentation ou diminution)			

	Fréquent (? 1/100 et < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000 et < 1/100)	Rare (? 1/10000 et <1/1000)	Très rare (<1/10000)
Investigations		Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycémie, augmentation de la pression artérielle	Diminution du taux de folates sériques	

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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucun rapport d'effets indésirables graves associés à un surdosage. Les symptômes susceptibles d'être associés à un surdosage sont des nausées, des vomissements et, chez les jeunes filles, une légère hémorragie vaginale. Il n'existe pas d'antidote et le traitement est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et œstrogènes en associations fixes, code ATC : G03AA07.

(Système génito-urinaire et hormones sexuelles)

Estroprogestatif combiné minidosé, monophasique. Indice de Pearl : 0,69 pour cent années femmes.

L'efficacité contraceptive de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN résulte de trois actions complémentaires :

- au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire par inhibition de l'ovulation,
- au niveau de la glaire cervicale qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes,
- au niveau de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

LEVONORGESTREL

Absorption

Après administration orale, le lévonorgestrel est absorbé rapidement et complètement. Des concentrations sériques maximales de l'ordre de 2,4 à 2,5 nanogrammes/mL sont atteintes environ 1,1 à 1,3 heures après la prise du 1^{er} comprimé. A la fin de la période de traitement de 21 jours, les concentrations sériques maximales de lévonorgestrel sont d'environ 4,0 à 4,5 nanogrammes/mL et sont atteintes après environ 1,1 heure.

Distribution

Le lévonorgestrel est lié à l'albumine sérique et à la globuline de liaison des hormones sexuelles (SHBG). Seulement 1,1 % de la concentration sérique totale du médicament se trouve sous forme de stéroïde libre, environ 65 % sont spécifiquement liés à la SHBG et environ 35 % sont liés de façon non spécifique à l'albumine. L'augmentation de la concentration de SHBG induite par l'éthinylestradiol influence la distribution relative du lévonorgestrel dans les différentes fractions protéiques. L'induction de la protéine de liaison entraîne une augmentation de la fraction liée à la SHBG et une réduction de la fraction liée à l'albumine. Le volume de distribution apparent du lévonorgestrel est de 129 L après une dose unique.

Biotransformation

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

Elimination

La concentration sérique de lévonorgestrel diminue selon deux phases. La phase terminale se caractérise par une demi-vie d'environ 25 heures. Le lévonorgestrel et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines (40 à 68 %), 16 % à 48 % environ étant éliminés dans les selles.

Etat d'équilibre

Lors d'une utilisation continue de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN, les concentrations sériques de lévonorgestrel sont quasiment multipliées par trois, pour atteindre un état d'équilibre au cours de la seconde moitié du cycle de traitement. Les paramètres pharmacocinétiques du lévonorgestrel sont influencés par les concentrations sériques de SHBG, qui sont multipliées par environ 1,5 à 1,6 pendant l'administration d'estradiol. Par conséquent, la clairance sérique et le volume de distribution sont légèrement plus faibles à l'état d'équilibre (0,7 mL/min/kg et environ 100 L).

ETHINYLESTRADIOL

Absorption

Après administration orale, l'éthinylestradiol est absorbé rapidement et complètement. Des concentrations sériques maximales de l'ordre de 50 picogrammes/mL sont atteintes environ 1,5 heures après la prise du 1^{er} comprimé. À la fin de la période de traitement de 21 jours, les concentrations sériques maximales d'éthinylestradiol sont d'environ 58 à 66 picogrammes/mL et sont atteintes après environ 1,4 heure.

Au cours de l'absorption et du métabolisme de premier passage hépatique, l'éthinylestradiol est presque totalement métabolisé, ce qui lui confère une biodisponibilité orale moyenne de l'ordre de 38 à 48% (variations individuelles : 20 - 65 %). La biodisponibilité relative comparée à une solution aqueuse est de 99 %.

Distribution

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

Biotransformation

L'éthinylestradiol subit une conjugaison pré-systémique au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle et du foie. Il est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique, formant des divers métabolites hydroxylés et méthylés qui sont présents sous forme de métabolites libres ou de conjugués glucuronate ou sulfate dans le sérum. Sa clairance métabolique du sérum est de 2,3 à 7 mL/min/kg. L'éthinylestradiol est soumis à une circulation entérohépatique.

Elimination

La concentration sérique d'éthinylestradiol diminue selon deux phases, caractérisées par des demi-vies respectives de l'ordre de 1 heure et de 10 à 20 heures.

L'éthinylestradiol n'est pas excrété sous forme inchangée. Ses métabolites sont excrétés selon un rapport voie urinaire : voie biliaire de 4 : 6 et leur demi-vie est d'environ 1 jour.

Etat d'équilibre

La concentration sérique d'éthinylestradiol est quasiment doublée lors d'une utilisation continue de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN. En raison de la demi-vie variable de la phase terminale de sa clairance sérique et de l'administration quotidienne, l'état d'équilibre est atteint au bout d'environ une semaine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les profils de toxicité de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel sont bien connus. En raison des différences marquées entre l'homme et les espèces animales utilisées, la valeur prédictive des résultats obtenus est limitée.

Chez l'animal de laboratoire, l'éthinylestradiol a montré un effet embryoléthale à des doses relativement faibles, des malformations de l'appareil urogénital et une féminisation des fœtus mâles ont été observées. Le lévonorgestrel s'est révélé embryoléthale au cours des expériences chez l'animal et, à fortes doses, un effet virilisant chez les fœtus femelles a été observé.

Les études toxicologiques de la reproduction chez le rat, la souris et le lapin n'ont démontré aucun effet tératogène au-delà de l'effet sur la différenciation sexuelle.

Des études précliniques (toxicité de doses répétées, génotoxicité, potentiel carcinogène et toxicité pour la reproduction) n'ont mis en évidence aucun effet autre que ceux attendus à la lumière des profils hormonaux de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.

Il faut néanmoins garder à l'esprit que les stéroïdes sexuels sont susceptibles de favoriser la croissance de certains tissus et de certaines tumeurs hormono-dépendantes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé nu : Lactose anhydre, povidone K30, stéarate de magnésium.

Pelliculage : OPADRY II rose 85G34459 : Poly(alcool vinylique), talc, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, laque aluminique de rouge Allura AC (E129), lécithine de soja (E322), oxyde de fer rouge (E172), laque aluminique d'indigotine (E132).

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

21 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium). Boîte de 1, 3 et 6 plaquettes.

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

BIOGARAN

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE

92700 COLOMBES

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

- 34009 300 175 3 1 : 21 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium), boîte de 1 plaquette.
- 34009 300 175 4 8 : 21 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium), boîte de 3 plaquettes.
- 34009 550 055 4 4 : 21 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium), boîte de 6 plaquettes.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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

Liste I.