ANSM - Mis à jour le : 13/03/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEELOO CONTINU 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés roses (comprimés actifs) :

Lévonorgestrel..... 0,100 mg

Ethinylestradiol..... 0,020 mg

Pour un comprimé pelliculé rose.

Excipients :

Chaque comprimé contient 89,38 mg de lactose anhydre et de la laque aluminique de rouge allura AC (E129).

Comprimés blancs (comprimés placebos)

Le comprimé ne contient pas de substances actives.

Excipients :

Chaque comprimé contient 89,50 mg de lactose anhydre et lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Les comprimés actifs sont roses et ronds.

Les comprimés placebos sont blancs et ronds.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception orale. La décision de prescrire LEELOO CONTINU100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé 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 LEELOO CONTINU100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie d’administration : voie orale

Comment prendre LEELOO CONTINU100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur l'emballage de la plaquette, tous les jours à peu près à la même heure, si besoin avec un peu d'eau. Prendre un comprimé par jour pendant 28 jours consécutifs sans arrêt (un comprimé rose contenant les principes actifs pendant 21 jours puis un comprimé blanc de placebo pendant 7 jours). Entamer la plaquette suivante le jour suivant le dernier comprimé de la plaquette précédente sans arrêt. Le saignement débute généralement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé rose contenant les principes actifs et ne se termine pas nécessairement avant le début de la plaquette suivante.

Comment instaurer le traitement par LEELOO CONTINU 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé

- Aucune contraception hormonale antérieure (*au cours du dernier mois*)

La prise des comprimés doit débuter le premier jour du cycle naturel de la femme (= le premier jour des règles).

- *Relais d'un autre contraceptif hormonal estroprogestatif (Contraceptifs Hormonaux Combinés (CHC), anneau vaginal, dispositif transdermique)*

La prise de LEELOO CONTINU100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé débutera de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif du CHC précédent, ou au plus tard le jour qui suit la fin de la période habituelle sans comprimés ou le lendemain de la prise du dernier comprimé de placebo du contraceptif hormonal précédent.

Dans le cas de l'anneau vaginal ou du dispositif transdermique, la femme doit commencer LEELOO CONTINU100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé, le jour de retrait et au plus tard le jour de l'application du nouveau dispositif ou du nouvel anneau.

- *Relais d'une contraception utilisant un progestatif seul (pilule, injection, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU)*

Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et LEELOO CONTINU100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé, devra être débuté le lendemain de l'arrêt.

Le relais d'un implant ou d'un SIU contenant un progestatif se fait le jour du retrait, ou le jour prévu pour la nouvelle injection s'il s'agit du relais d'un contraceptif injectable. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception non hormonale pendant les 7 premiers jours de traitement.

- *Après une interruption de grossesse du premier trimestre*

La prise des comprimés peut débuter immédiatement. Dans ce cas, aucune autre mesure contraceptive n'est nécessaire.

- *Après un accouchement ou une interruption de grossesse du 2ème trimestre*

Pour l'allaitement maternel, voir la rubrique 4.6.

La prise des comprimés débutera 21 à 28 jours après l'accouchement ou l'avortement du 2ème trimestre. Si elle débute plus tardivement, une méthode contraceptive supplémentaire doit être utilisée pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés. Si la femme a déjà eu des rapports sexuels, il convient d'exclure une grossesse avant de commencer le CHC actuel ou la femme devra attendre les prochaines règles.

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

Si un ou plusieurs comprimés blancs sont oubliés, l'efficacité contraceptive n'est pas réduite si l'intervalle entre les comprimés roses n'excède pas 7 jours.

Les concentrations des deux hormones contenues dans LEELOO CONTINU100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé sont très faibles. En conséquence, la marge d'efficacité contraceptive est faible en cas d'oubli d'un comprimé. Si la femme prend un comprimé rose avec un retard de **moins de 12 heures,** l'efficacité contraceptive n'est pas diminuée. Elle devra prendre le comprimé oublié dès qu'elle s'en rendra compte et prendra les comprimés suivants à l'heure habituelle.

Si elle prend un comprimé rose avec un retard de plus de 12 heures, l'efficacité contraceptive ne peut plus être complètement garantie. En effet, la prise interrompue de comprimés blancs pendant 7 jours est requise pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Par conséquent, les conseils suivants peuvent être donnés pour la pratique quotidienne :

Semaine 1

La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en rend compte, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. En outre, elle devra utiliser une contraception mécanique supplémentaire, des préservatifs par exemple, au cours des 7 jours qui suivent. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours qui précèdent l'oubli d'un comprimé, il existe un risque de grossesse. Plus le nombre de comprimés oubliés est important, plus l'on se rapproche de la période de prise des comprimés de placebo (blancs) et plus le risque de grossesse augmente.

Semaine 2

La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en rend compte, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Si la femme a correctement pris ses comprimés au cours des 7 jours qui précèdent le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire. Si elle n'a pas correctement pris ses comprimés ou si elle a oublié de prendre plusieurs comprimés, il faut recommander des précautions contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours qui suivent.

Semaine 3

Le risque de moindre fiabilité contraceptive est important parce que l'on se rapproche de la période de 7 jours avec les comprimés de placebo. Il est cependant possible d'éviter la réduction de la protection contraceptive par un ajustement de la dose. Si l'on se conforme aux recommandations suivantes, il n'est pas nécessaire de recourir à des précautions contraceptives supplémentaires, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement au cours des 7 jours qui précèdent le premier comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, la femme devra se conformer à la première de ces deux options et il lui faudra également recourir à des précautions contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours qui suivent.

1. La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en rend compte, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle jusqu'à la prise complète de tous les comprimés roses.

Les 7 comprimés blancs seront alors jetés et elle entamera la plaquette suivante aussitôt après sans arrêt. Il n'apparaîtra probablement pas d'hémorragie de privation avant la fin de la seconde plaquette mais il est possible que la patiente constate des spottings ou des métrorragies au cours des jours de prise de comprimés.

2. Il est également possible de cesser de prendre les comprimés de la plaquette en cours. La femme doit alors respecter un arrêt de 7 jours maximum sans prendre aucun comprimé, incluant les jours où des comprimés ont été oubliés, puis continuer en entamant la plaquette suivante.

Si la femme a oublié plusieurs comprimés et ne présente pas d'hémorragie de privation pendant la première période de prise des comprimés de placebo, il convient d'envisager l'éventualité d'une grossesse.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de symptômes gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), une absorption incomplète des principes actifs est possible et des mesures contraceptives supplémentaires doivent donc être prises.

Si des vomissements ou une diarrhée sévère surviennent dans les 3 à 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, la femme doit appliquer les conseils donnés en cas d'oubli d'un comprimé. Si la femme ne veut pas modifier son schéma normal de prise des comprimés, elle devra prendre les comprimés supplémentaires dans une autre plaquette.

Informations complémentaires sur les populations spéciales

Enfants et adolescents

LEELOO CONTINU 100 microgrammes/20 microgrammes n'est indiqué qu'après la ménarche.

Patients gériatriques

N'est pas applicable. LEELOO CONTINU, 100 microgrammes/20 microgrammes n'est pas indiqué après la ménopause.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

LEELOO CONTINU, 100 microgrammes/20 microgrammes est contre-indiqué chez les femmes atteintes de maladies hépatiques graves. Voir aussi la section « Contre-indications ».

Patients atteints d’insuffisance rénale

LEELOO CONTINU 100 microgrammes/20 microgrammes n'a pas été spécifiquement étudié chez les patients insuffisants rénaux. Les données disponibles ne suggèrent aucun changement de traitement chez cette population de patients.

Comment déplacer ou retarder les règles

Pour retarder la survenue des règles, la femme doit commencer une nouvelle plaquette immédiatement après avoir terminé les comprimés roses de 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 spottings. LEELOO CONTINU 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé peut ensuite être repris de façon régulière après la période habituelle de 7 jours de comprimés placebo.

Pour décaler ses règles à un autre jour de la semaine, on peut conseiller à la femme de raccourcir la prochaine période de comprimés placebo du nombre de jours souhaité. Plus on raccourcit la phase de placebo, 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 oraux de type combiné (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations 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)
    - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patiente traitée 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 [IM]) 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,
        - dyslipoprotéinémie sévère,
- pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère ;
- 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 connue ou suspectée (par exemple, tumeurs des organes génitaux ou du sein) ;

- saignements vaginaux non diagnostiqués ;

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients de LEELOO CONTINU100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé.

- L'utilisation concomitante de LEELOO CONTINU100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé avec les médicaments contenant de l'ombitasvir / paritaprevir / ritonavir dasabuvir glecaprevir/pibrentasvir et sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir est contre-indiquée (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par LEELOO CONTINU100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé 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 LEELOO CONTINU100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé doit être discutée entre le médecin et la patiente.

- 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, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé, 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 6(1) 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.

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 rétiniennes.

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).

LEELOO CONTINU100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé 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/m²)	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 LEELOO CONTINU100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé 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	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 inexpliquée 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). LEELOO CONTINU100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé 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**
Âge	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 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.

Elévations de l'ALAT

Au cours d'essais cliniques avec des patients traités pour des infections liées au virus de l'hépatite C (VHC) avec des médicaments contenant de l'ombitasvir / paritaprevir / ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, des élévations des transaminases (ALAT) supérieures à 5 fois la normale (LSN) ont été constatées plus fréquemment chez les femmes prenant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, comme les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). Des élévations des taux d'ALAT ont également été observées avec des médicaments antiviraux contre le VHC contenant du glécaprévir / pibrentasvir et du sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir (voir rubriques 4.3 et 4.5).

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 à long terme (> 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 années 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 tendances 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, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez les 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 µg 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

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.

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 celui-ci.

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

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.

Chez les femmes présentant un angiodème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiodème héréditaire et acquis

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

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.

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

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-violets.

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.

Consultation et examen médical avant la prise de contraceptifs oraux de type combiné

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par LEELOO CONTINU 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé, 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 les 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 LEELOO CONTINU 100 microgrammes/ 20 microgrammes, comprimé pelliculé 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 hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité des CHC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés (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 (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir sous CHC 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 le CHC a été pris tel que décrit dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si le CHC n'a pas été pris 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 le CHC.

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 médicamentCe médicament contient un agent colorant azoïque (E129) et peut provoquer des réactions allergiques.

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

Remarque: Les informations de prescription de médicaments concomitants doivent être consultées pour identifier les interactions potentielles.

Les interactions entre les estro-progestatifs et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'estro-progestatifs.

La diminution des concentrations plasmatiques d'estro-progestatifs peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et des irrégularités menstruelles et

éventuellement réduire l’efficacité du contraceptif estro-progestatif.

Effets d'autres médicaments sur LEELOO CONTINU 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé

Des interactions peuvent survenir avec des médicaments qui induisent des enzymes microsomales pouvant entraîner une clairance accrue des hormones sexuelles et pouvant entraîner une hémorragie et / ou un échec de la contraception.

La gestion

Une induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée en quelques semaines. Après l'arrêt du traitement médicamenteux, l'induction enzymatique peut être maintenue pendant environ 4 semaines.

Traitement à court terme

Les femmes sous traitement avec des médicaments induisant des enzymes 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 dépasse la fin des comprimés dans l'emballage COC, le prochain emballage COC doit être démarré juste après le précédent, sans l'intervalle habituel sans comprimés.

Traitement à long terme

Chez les femmes sous traitement à long terme avec des substances actives induisant des enzymes, une autre méthode de contraception fiable et non hormonale est recommandée.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance des COC (diminution de l'efficacité des COC par induction enzymatique), par exemple :

Barbiturates, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine et médicaments anti-VIH ritonavir, névirapine et éfavirenz et éventuellement aussi felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate et produits contenant le remède à base de plantes St. John's Wort (hypericum perforate).

Substances ayant des effets variables sur la clairance des COC,

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

Par conséquent, les informations sur la prescription de médicaments concomitants pour le traitement du VIH et du VHC doivent être consultées pour identifier les interactions potentielles et toutes les recommandations associées. En cas de doute, les femmes recevant un traitement par inhibiteur de protéase ou par un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse doivent utiliser une méthode contraceptive supplémentaire.

Les principaux métabolites de la drospirénone dans le plasma humain sont générés sans implication du système du cytochrome P450. Il est donc peu probable que les inhibiteurs de ce système enzymatique aient une influence sur le métabolisme de la drospirénone.

Interactions pharmacodynamiques

L'utilisation concomitante de médicaments contenant de l'ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir et sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, avec ou sans ribavirine peut augmenter le risque d'élévation des transaminases ALAT (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Par conséquent, les utilisatrices de LEELOO CONTINU100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé doivent changer leur méthode de contraception (par exemple, une contraception à base de progestatif ou des méthodes non hormonales) avant de commencer le traitement avec ces médicaments. LEELOO CONTINU 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé peut être redémarré 2 semaines après la fin du traitement avec ces médicaments.

Effets de LEELOO CONTINU 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé sur d'autres médicaments

Les contraceptifs oraux peuvent affecter le métabolisme de certaines autres substances actives. En conséquence, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent augmenter (par exemple, la ciclosporine) ou diminuer (par exemple, la lamotrigine).

In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible du CYP2C19, du CYP1A1 et du CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur basé sur le mécanisme du CYP3A4 / 5, du CYP2C8 et du CYP2J2. Dans les études cliniques, l'administration d'un contraceptif hormonal contenant de l'éthinylestradiol n'a entraîné aucune augmentation ou seulement une légère augmentation des concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 (par exemple, du midazolam), tandis que les concentrations plasmatiques des substrats du CYP1A2 peuvent augmenter légèrement (par exemple, la théophylline) ou modérément (par exemple mélatonine et tizanidine).

Autre forme d'interaction

Chez les patients sans insuffisance rénale, l'utilisation concomitante de drospirénone et d'inhibiteurs de l'ECA ou d'AINS n'a pas montré d'effet significatif sur le potassium sérique. Néanmoins, l’utilisation concomitante de LEELOO CONTINU 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé avec des antagonistes de l’aldostérone ou des diurétiques épargneurs de potassium n’a pas été étudiée. Dans ce cas, le potassium sérique doit être testé au cours du premier cycle de traitement. Voir aussi la section 4.4.

Tests de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influer sur les résultats de certains tests de laboratoire, notamment les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les concentrations plasmatiques de protéines (vecteurs), p. Ex. globuline de liaison aux corticostéroïdes et fractions lipides / lipoprotéines, paramètres du métabolisme des glucides et paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent généralement dans la plage de laboratoire normale.

Associations contre-indiquées

+ Millepertuis

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

+ Dasabuvir

Augmentation de l’hépatotoxicité.

+ Ombitasvir/Paritaprévir

Augmentation de l’hépatotoxicité.

Associations déconseillées

+ Inducteurs enzymatiques

Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbamazépine) ; rifabutine ; rifampicine ; efavirenz, névirapine.

Diminution de l'efficacité contraceptive, par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Lamotrigine (voir aussi ci-dessous Associations nécessitant des précautions d'emploi)

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.

+ Modafinil

Risque de diminution 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 des contraceptifs oraux normodosés ou une autre méthode contraceptive.

+ Nelfinavir

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal due à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Topiramate

Pour des doses de topiramate supérieures ou égales à 200 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogènes.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

+ Vémurafénib

Risque de diminution des concentrations des estroprogestatifs, avec pour conséquences un risque d'inefficacité.

+ Pérampanel

Pour des doses de pérampanel supérieure ou égale à 12 mg/j : risque de diminution de l'efficacité contraceptive.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulie de type mécanique.

+ Ulipristal

Risque d'antagonisme des effets du progestatif.

Utiliser une méthode contraceptive additionnelle de type mécanique pendant quelques jours après l'arrêt de l'ulipristal.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

+ Bosentan

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal.

Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Griséofulvine

Risque de diminution de l’efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique pendant la durée de l’association et un cycle suivant.

+ Lamotrigine

Risque de diminution des concentrations et de l’efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique.

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

+ Rufinamide

Diminution modérée des concentrations d’éthinylestradiol. Utiliser de préférenceune autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

+ Elvitégravir

Diminution des concentrations d’éthinylestradiol, avec risque de moindre efficacité contraceptive. De plus, augmentation des concentrations du progestatif.

Utiliser un estroprogestatif contraceptif avec au moins 30 ?g d’éthinylestradiol.

+ Aprépitant

Diminution des concentrations de l’estroprogestatif ou du progestatif, avec risque de moindre efficacité contraceptive.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Bocéprévir

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le bocéprévir.

Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association.

+ Télaprévir

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le télaprévir.

Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et deux cycles suivants.

Associations à prendre en compte

+ Etoricoxib

Augmentation des concentrations d’éthinylestradiol par l’étoricoxib.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

LEELOO CONTINU 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé n’est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de découverte d’une grossesse pendant la prise de LEELOO CONTINU 100 microgrammes/ 20 microgrammes, comprimé pelliculé, son utilisation devra être immédiatement interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n’ont pas révélé de risque augmenté d’anomalies congénitales chez les enfants nés de mères ayant utilisé un CHC avant la grossesse. Aucun

effet tératogène n'a été observé si un CHC a été pris par erreur au cours de la grossesse.

Des études chez l'animal ont montré la présence d'effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement (voir rubrique 5.3). D'après ces données chez l'animal, un effet indésirable dû à l'activité hormonale des principes actifs ne peut être exclu. Cependant, sur la base de l'expérience de l'utilisation des CHC pendant la grossesse, un tel effet indésirable n'a pas été observé chez l'homme.

Les données disponibles concernant l'utilisation de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL au cours de la grossesse sont trop peu nombreuses pour permettre de conclure à d'éventuels effets néfastes de LEELOO CONTINU 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Aucune donnée épidémiologique ne permet à ce jour de conclure.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de LEELOO CONTINU 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

Les CHC pouvant influer sur la composition quantitative et qualitative du lait maternel, ceux-ci sont généralement déconseillés jusqu'à la fin de l'allaitement. L'utilisation de CHC peut s'accompagner d'une excrétion de faibles quantités de ces contraceptifs et/ou de leurs métabolites dans le lait, pouvant avoir un effet chez l'enfant.

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

LEELOO CONTINU100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé n'a qu'un effet négligeable, voire inexistant, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

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'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.

Interactions d'autres médicaments (enzyme inducteurs) avec des contraceptifs oraux (voir rubrique 4.5).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de LEELOO CONTINU100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé.

Les fréquences sont définies de la façon suivante :

Très fréquents (? 1/10)

Fréquents (? 1/100 - 1/10)

Peu fréquents (? 1/1 000 - 1/100)

Rares (? 1/10 000 - 1/1 000)

Très rares (1/10 000),

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) associés à l'utilisation de LEELOO CONTINU 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé sont les céphalées (incluant les migraines), les spottings et les métrorragies. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de CHC contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel :

Systèmes	**Fréquence des réactions indésirables**			
	Fréquent	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**
Infections et infestations	Vaginite, incluant une candidose vaginale			
Affections du système immunitaire			Réactions allergiques	Urticaire, angio-œdème, Réactions anaphylactiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)	Intolérance au glucose	
Affections psychiatriques	Modification de l'humeur, incluant la dépression, modifications de la libido			
Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissement			
Affections oculaires			Intolérance aux lentilles de contact	
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, douleur abdominale	Crampes abdominales, flatulence		

Systèmes	Fréquence des réactions indésirables			
	Fréquent	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**
Affections hépatobiliaires			Ictère cholestatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Exanthème, chloasma hirsutisme, alopécie	Erythème noueux,	érythème multiforme
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur mammaire, tension mammaire, hypertrophie mammaire, sécrétion des glandes mammaires, dysménorrhée, modification du flux menstruel, modifications au niveau du col de l'utérus et des sécrétions cervicales, aménorrhée			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique			

Systèmes	Fréquence des réactions indésirables			
	Fréquent	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**
Investigations	Modification du poids (augmentation ou diminution)	Hypertension artérielle, modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Carcinome hépatocellulaire, tumeur bénigne du foie (par exemple hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique)
Affections vasculaires			Thrombo-embolie veineuse, thrombo-embolie artérielle	

Les effets indésirables graves suivants qui ont été rapportés chez des femmes utilisant des CHC sont commentés à la rubrique 4.4 :

- accidents thromboemboliques veineux,
- accidents thromboemboliques artériels,
- hypertension,
- tumeurs hépatiques,
- apparition ou aggravation d'affections dont l'association avec les CHC n'est pas certaine : maladie de Crohn, colite hémorragique, épilepsie, migraine, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpes gravidique, chorée de Sydenham, syndrome urémique hémolytique, ictère cholestatique.
- chloasma
- perturbations chroniques ou aigües de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique

- survenue ou aggravation des symptômes d'angioedème par les estrogènes chez les femmes présentant un angioedème héréditaire et acquis.

La fréquence du diagnostic du cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de CHC. Comme le cancer du sein est rare chez la femme de moins de 40 ans cette augmentation est faible par rapport au risque global de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation de CHC reste inconnue. Pour plus d'information se reporter aux 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 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 estrogènes, associations fixes, Code ATC : G03AA07.

L'effet contraceptif d'une CHC repose sur l'interaction de divers facteurs. Les plus importants sont une inhibition de l'ovulation et des modifications du mucus cervical.

Des essais cliniques ont été menés chez 2 498 patientes 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).

ETHINYLESTRADIOL

L'éthinylestradiol est un œstrogène synthétique oral. Comme l'œstradiol naturel, l'éthinylestradiol a une action proliférative sur les tissus épithéliaux des organes génitaux féminins. Il stimule la production de glaire cervicale et réduit sa viscosité. L'éthinylestradiol renforce la croissance des canaux galactophores et inhibe la lactation. Il stimule la rétention extracellulaire de liquides. L'éthinylestradiol interfère également sur les paramètres du métabolisme glucidique et lipidique, l'hémostase, le système rénine-angiotensine-aldostérone et les protéines plasmatiques de transport.

LÉVONORGESTREL

Le lévonorgestrel a un effet progestatif sur la transformation sécrétrice de l'endomètre. Le lévonorgestrel inhibe en outre la sécrétion de gonadotropines par l'antéhypophyse.

Le lévonorgestrel a également des propriétés anti-œstrogéniques et un effet faiblement androgénique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

LEVONORGESTREL

Absorption

Après administration orale, le lévonorgestrel est absorbé rapidement et complètement. Des concentrations sériques maximales de l'ordre de 2,3 ng/ml sont atteintes environ 1,3 heures après la prise d'un comprimé de LEELOO CONTINU 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé. La biodisponibilité est proche de 100 %.

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.

Métabolisme

Le lévonorgestrel est entièrement métabolisé par les voies classiques du métabolisme des stéroïdes. Sa clairance métabolique du sérum est de l'ordre de 1,0 ml/min/kg.

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 n'est pas excrété sous forme non modifiée. Ses métabolites sont excrétés selon un rapport voie urinaire- voie biliaire (fèces) voisin de 1:1. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour.

Etat d'équilibre

Lors d'une utilisation continue de LEELOO CONTINU 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé, 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 le taux sérique de SHBG, qui augmente d'un facteur 1,5 à 1,6 lors de l'utilisation d'œstradiol. 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 pg/ml sont atteintes environ 1 à 2 heures

après la prise d'un comprimé de LEELOO CONTINU 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé. Au cours de l'absorption et du métabolisme de premier passage hépatique, l'éthinylestradiol est fortement métabolisé, de ce fait, la biodisponibilité orale moyenne est de l'ordre de 45 % (variation individuelle: environ 20 à 65 %).

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.

Métabolisme

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.

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 LEELOO CONTINU 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé pelliculé. 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 embryoléthal 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 embryoléthal au cours des expériences chez l’animal et, à fortes doses, un effet virilisant chez les foetus femelles a été observé. Les études toxicologiques de la reproduction chez le rat, la souris et le lapin n’ont démontré aucun effet tératogène.

Les résultats précliniques d’études conventionnelles de toxicité à dose répétée, de génotoxicité et de carcinogénicité n’ont montré aucun risque particulier de l’éthinylestradiol ou du lévonorgestrel pour l’homme (se référer également pour la sécurité d’emploi aux autres rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimés actifs (comprimés roses)

Lactose anhydre, povidone K-30, stéarate de magnésium.

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

Comprimés placebos (comprimés blancs)

Lactose anhydre, povidone K-30, stéarate de magnésium.

OPADRY II 85F18422 blanc : alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350.

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 actifs (roses) + 7 comprimés placebos (blancs) sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium), boîte de 1,3, 6 et 13 plaquettes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

THERAMEX IRELAND LIMITED
3RD FLOOR, KILMORE HOUSE,
PARK LANE, SPENCER DOCK,
DUBLIN 1 D01 YE64
IRELAND

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

- 34009 300 666 9 0 : 28 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium), boîte de 1.
- 34009 300 667 1 3 : 28 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium), boîte de 3.
- 34009 550 242 0 0 : 28 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium), boîte de 6.
- 34009 550 242 1 7 : 28 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium), boîte de 13.

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.