ANSM - Mis à jour le : 14/05/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lévonorgestrel..... 0,1 mg (100 microgrammes)
Ethinylestradiol..... 0,02 mg (20 microgrammes)

Pour chaque comprimé enrobé.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient également 30,17 mg de lactose (sous forme de monohydrate) et 19,66 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

Comprimé enrobé rond, biconvexe, blanc.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire LEELOO 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 en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette tous les jours à peu près à la même heure, si besoin avec un peu d'eau. Prendre un comprimé pendant 21 jours consécutifs. Commencer chaque plaquette suivante après une période de 7 jours sans comprimé au cours de laquelle un saignement se produira normalement. Ce saignement débutera généralement le 2ème ou le 3ème jour après la prise du dernier comprimé et n'aura peut-être pas fini avant de commencer la plaquette suivante.

Comment commencer la prise de LEELOO

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

Le premier comprimé doit être pris le 1er jour du cycle normal de la femme (c'est-à-dire le premier jour des règles). Il est possible de commencer la prise entre le 2ème et le 5ème 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 du type combiné (pilule combinée, anneau intravaginal, dispositif transdermique)

La femme doit commencer à prendre LEELOO le jour suivant la période habituelle sans comprimé (ou le jour suivant le retrait de l'anneau intravaginal ou du dispositif transdermique) ou le jour suivant le dernier comprimé de placebo du contraceptif hormonal précédent.

Relais de produits à base de progestogène (pilule progestative ou mini-pilule, injection, implant) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU)

La femme peut remplacer la pilule progestative n'importe quel jour (remplacement de l'implant ou du dispositif intra-utérin le jour de son enlèvement ; remplacement du produit injectable lorsque l'injection suivante doit être faite). Toutefois, l'utilisation simultanée d'un moyen de contraception non hormonal (barrière mécanique) pendant les 7 premiers jours de l'administration de LEELOO est recommandée.

Après un avortement/fausse-couche au 1er trimestre

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

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

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

Il sera recommandé à la femme de commencer la prise des comprimés entre 21 et 28 jours après un accouchement ou un avortement au 2e trimestre. Si elle commence plus tard, il lui sera recommandé d'utiliser simultanément une barrière mécanique pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés. Si elle a déjà eu des rapports sexuels, il faudra s'assurer d'une absence de grossesse avant de commencer à utiliser les COC ou bien elle devra attendre ses premières règles.

Procédure à suivre en cas d'oubli d'un comprimé

LEELOO contient une très faible dose des deux hormones. Par conséquent, la marge d'efficacité contraceptive est moindre en cas d'oubli d'un comprimé.

Si la femme prend un comprimé avec un retard de **moins de 12 heures**, l'efficacité contraceptive n'est pas réduite. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle y pense et les comprimés suivants seront pris comme d'habitude.

Si elle prend un comprimé avec un retard de **plus de 12 heures**, l'efficacité contraceptive ne peut plus être complètement garantie. La probabilité de grossesse est d'autant plus élevée que l'oubli est proche de la période habituelle sans comprimés.

Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de comprimés :

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

Les conseils suivants seront donc à mettre en pratique :

Semaine 1

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle devra aussi utiliser simultanément une barrière mécanique (par 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. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et l'oubli proche de la période normale sans comprimés, plus le risque de grossesse sera élevé.

Semaine 2

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.

Semaine 3

Le risque d'efficacité réduite est imminent 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 premier 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 de métrorragies de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des petites pertes sanglantes ou des hémorragies utérines secondaires sont possibles les jours de prise des comprimés.
2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés de la plaquette courante. Dans ce cas, elle devra observer une période sans comprimés de 7 jours, y compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

Si plusieurs comprimés ont été oubliés, une méthode de contraception non-hormonale devra être utilisée jusqu'aux métrorragies de privation suivantes.

Si la femme a oublié des comprimés et n'a pas de métrorragies de privation, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée. Cette éventualité devra être exclue avant de commencer une nouvelle plaquette.

Précautions en cas de vomissements/diarrhées

En cas de vomissements ou de diarrhées sévères pendant les 3 à 4 heures suivant la prise d'un comprimé de LEELOO, il est possible que les substances actives n'aient pas été entièrement absorbées. Dans ce cas, d'autres moyens de contraception devront être utilisés en complément. Les conseils concernant les comprimés oubliés devront également être suivis. Si la femme ne veut pas changer sa prise de comprimés habituelle, elle devra prendre le ou les comprimés supplémentaires provenant d'une autre plaquette. En cas de troubles gastro-intestinaux persistants ou récidivants, d'autres moyens de contraception non-hormonaux devront être

utilisés.

Comment retarder ou avancer les règles

Pour retarder les règles, la femme doit continuer avec la plaquette de LEELOO suivante, sans période sans comprimés. Le retardement des règles peut continuer aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin de la deuxième plaquette. Pendant le retardement des règles, la femme peut avoir des métrorragies de privation ou des petites pertes sanglantes. La prise régulière de LEELOO 0,1 mg/0,02 mg recommencera après la période habituelle de 7 jours sans comprimé.

Pour avancer ses règles afin qu'elles apparaissent un jour de la semaine autre que celui auquel la femme est habituée, il peut lui être conseillé de réduire la période sans comprimé par le nombre de jours souhaité. Plus l'arrêt est court, plus le risque est grand de ne pas avoir des métrorragies de privation et de présenter des petites pertes sanglantes pendant la prise des comprimés de la deuxième plaquette (ce qui est également le cas pour un retardement des règles).

Population pédiatrique

LEELOO ne doit pas être utilisé avant les premières menstruations

Mode d’administration

Voir orale

4.3. Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (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 hormonal combiné, l’utilisation de contraceptifs oraux doit cesser immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV).
  - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu’une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4).
  - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4).
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA).
  - Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [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.

- Affections hépatiques sévères ou antécédents d'affections hépatiques sévères, tant que les explorations fonctionnelles hépatiques ne se sont pas normalisées (également syndrome de Dubin-Johnson et Rotor).
- Tumeurs du foie bénignes ou malignes, présentes ou antérieures.
- Tumeurs malignes hormonodépendantes connues ou suspectées (par exemple, tumeurs des organes génitaux ou du sein) si elles sont influencées par les hormones sexuelles.
- Saignement vaginal non diagnostiqué.
- Aménorrhée non diagnostiquée.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'utilisation concomitante de LEELOO avec d'autres médicaments contenant de l'ombitasvir/du paritaprévir/du ritonavir et du dasabuvir, des médicaments contenant glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

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

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

Affections vasculaires

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. La décision d'utiliser LEELOO doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à LEELOO, 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.

Le 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 cérébrales 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 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 la prise 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 anti-thrombotique devra être envisagé si LEELOO 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 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 (p. ex., infections respiratoires).

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 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/m2)	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.

L'instauration éventuelle d'un traitement anticoagulant doit également être prise en considération. Un autre moyen de contraception approprié peut être envisagé en raison de la tératogénicité du traitement anticoagulant (coumarines).

Tumeurs

Dans certaines études épidémiologiques, un risque accru de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices au long terme de COC a été rapporté mais la mesure dans laquelle cette observation pourrait être influencée par le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le papillomavirus humain (HPV) n'a pas encore été suffisamment élucidée.

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a montré que les femmes prenant des COC présentaient un risque relatif de diagnostic de cancer du sein légèrement accru (RR = 1,24). Ce risque accru diminue progressivement dans les 10 années suivant l'arrêt du COC. Etant donné que le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation du nombre de cas de cancers du sein diagnostiqués chez des femmes prenant ou ayant pris des COC est faible par comparaison au risque de cancer du sein au cours de leur vie entière. Ces études ne font pas ressortir de lien de cause à effet. Le schéma d'un risque accru qui a été observé pourrait être dû à un diagnostic de cancer du sein plus précoce chez les femmes prenant des COC, à l'action biologique des COC ou à une combinaison des deux. Les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les utilisatrices des COC ont tendance à être moins avancés cliniquement que les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les autres**.**

Toutes les femmes, notamment celles de plus de 35 ans, doivent bénéficier d'examens des seins réguliers pendant la période de contraception orale.

De rares cas de tumeurs bénignes et de cas encore plus rares de tumeurs malignes du foie ont été rapportés chez les utilisatrices des COC. Ces tumeurs, dans quelques cas, ont conduit à des accidents hémorragiques intra-abdominaux menaçant le pronostic vital. La possibilité d'une tumeur du foie doit être envisagée lorsqu'un diagnostic différentiel est établi en cas de survenue d'une douleur importante dans la partie supérieure de l'abdomen, d'hépatomégalie ou de signes d'accident hémorragique intra-abdominal chez des femmes prenant des COC.

Autres pathologies

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

Bien qu'une légère élévation de la pression artérielle ait été rapportée chez de nombreuses femmes prenant des COC, les élévations cliniquement importantes sont rares. Un arrêt immédiat du traitement se justifie uniquement dans ces cas. On n'a pas établi de relation systématique entre les contraceptifs oraux de type combiné et la présence d'une hypertension clinique. Toutefois, si l'utilisation de COC chez des femmes hypertendues s'accompagne de valeurs constamment élevées de la pression artérielle et d'une augmentation significative des chiffres tensionnels ne répondant pas au traitement anti-hypertension, le traitement devra être interrompu. Le cas échéant, le traitement par COC pourra être repris après restauration des valeurs normales par le traitement antihypertenseur.

Il a été rapporté que les affections suivantes peuvent survenir ou se sont aggravées tant pendant la grossesse que pendant l'utilisation des COC, mais il n'y a pas de preuve concluante d'un lien avec l'utilisation des COC : ictère et/ou démangeaisons cholestatiques, calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpes gestationis, perte auditive due à une otosclérose, humeur dépressive.

Les estrogènes exogènes pourraient induire ou exacerber les symptômes de l'angioedème héréditaire et acquis.

Les affections hépatiques aigues ou chroniques peuvent nécessiter l'arrêt de l'utilisation du COC jusqu'au retour à la normale des paramètres de la fonction hépatique. La récidive d'un ictère cholestatique et/ou de démangeaisons cholestatiques déjà apparus lors d'une grossesse ou de l'utilisation précédente d'hormones stéroïdes nécessite l'arrêt du traitement.

Même si les COC peuvent avoir une action sur l'insulinorésistance périphérique et sur la tolérance au glucose, il ne semble pas nécessaire de modifier le traitement antidiabétique chez les patientes prenant des contraceptifs oraux de type combiné faiblement dosés. Les diabétiques doivent cependant être surveillées attentivement lorsqu'elles utilisent des COC, notamment au début du traitement.

Une aggravation d'une dépression endogène, d'une épilepsie, d'une maladie de Crohn et d'une rectocolite hémorragique a été décrite pendant l'utilisation de COC.

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 se présenter occasionnellement, notamment chez les femmes ayant des antécédents médicaux de chloasma pendant la grossesse. Les femmes ayant une tendance au chloasma devront éviter les expositions au soleil ou aux rayons ultraviolets lorsqu'elles prennent des COC.

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Ce médicament contient également du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise de LEELOO, 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 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.

Efficacité réduite

L'efficacité des COC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés, de vomissements, de diarrhées ou de prise concomitante d'autres médicaments.

Diminution du contrôle du cycle

Des saignements irréguliers (petites pertes sanglantes ou hémorragies utérines secondaires) peuvent survenir avec la prise de COC, notamment au cours des premiers mois. L'évaluation de la survenue de saignements irréguliers ne sera donc pertinente qu'après une période d'adaptation d'environ 3 cycles. Plus de 50 % des utilisatrices de LEELOO ont rapporté des saignements irréguliers (petites pertes sanglantes ou hémorragies utérines secondaires) pendant les 6 premiers mois d'utilisation**.**

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, des causes non hormonales seront envisagées et des examens diagnostiques adéquats seront pratiqués afin d'éliminer la possibilité d'une tumeur maligne ou d'une grossesse. Ces examens peuvent inclure un curetage.

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

Arrêt de la prise des contraceptifs oraux en vue d'une grossesse

Les femmes qui arrêtent de prendre LEELOO parce qu'elles envisagent une grossesse doivent être averties qu'un déficit en acide folique peut provoquer des anomalies *in utero* du tube neural chez l'enfant et qu'une supplémentation en acide folique est donc recommandée avant et après la conception.

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

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

Effets d'autres médicaments sur LEELOO

Des interactions peuvent survenir avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomales, ce qui peut induire une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et provoquer des métrorragies de privation et/ou un échec de la contraception.

Prise en charge

L'induction enzymatique peut déjà s'observer après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement en quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut se maintenir pendant environ 4 semaines.

Traitement à court terme

Les femmes recevant un traitement par des médicaments inducteurs des enzymes doivent utiliser temporairement, en plus du COC, une méthode barrière ou une autre forme de contraception. La méthode barrière doit s'utiliser pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours suivant son arrêt.

Si l'administration du médicament concomitant persiste au-delà de la fin de la prise des comprimés de la plaquette de COC en cours, la plaquette suivante de COC doit être commencée tout de suite sans respecter la période sans comprimé habituelle.

Traitement à long terme

Chez les femmes recevant un traitement à long terme par des médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, il est recommandé d'utiliser une autre méthode contraceptive non hormonale fiable.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances qui augmentent la clairance des COC (réduction de l'efficacité des COC suite à l'induction enzymatique), p. ex. :

Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine, médicaments pour traiter l'infection à VIH (ritonavir, névirapine et éfavirenz) et éventuellement aussi felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate et produits contenant le remède à base de plantes millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Substances induisant des effets variables sur la clairance des COC :

En cas d'administration concomitante avec les COC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations contenant des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques d'œstrogènes ou de progestatifs. L'effet net de ces modifications peut s'avérer cliniquement significatif dans certains cas.

Les informations de prescription des médicaments concomitants utilisés pour le traitement de l'infection à VIH-VHC doivent donc être consultées afin d'identifier les éventuelles interactions et de s'informer des recommandations s'y rapportant. En cas de doute, les femmes recevant un traitement par un inhibiteur de la protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse doivent utiliser une méthode contraceptive barrière supplémentaire.

Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques) :

Les inhibiteurs forts et modérés du CYP3A4 tels que les antifongiques azolés (e.g. itraconazole, voriconazole, fluconazole) et le vérapamil, les macrolides (e.g. clarithromycine, érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de l'estrogène, du progestatif ou des deux.

Diminution de l'absorption : les médicaments accélérant la motilité gastro-intestinale (p. ex., métoclopramide) peuvent diminuer l'absorption hormonale.

Des doses d'étoricoxib de 60 à 120 mg/jour ont montré une augmentation des concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol de 1,4 à 1,6 fois respectivement quand la prise se fait de façon concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 35 microgrammes d'éthinylestradiol.

Effets de LEELOO sur d'autres médicaments

Les contraceptifs oraux peuvent interférer avec le métabolisme de certains autres médicaments. Une augmentation des concentrations plasmatiques de ciclosporine a été rapportée lors de la prise concomitante de COC. Il a été démontré que les COC induisent le métabolisme de la lamotrigine avec pour conséquence des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques de lamotrigine.

La troléandomycine peut augmenter le risque de cholestase intra-hépatique en cas d'administration concomitante avec les COC.

In vitro, l'éthynylestradiol est un inhibiteur réversible de CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur basé sur le mécanisme des CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2. Au cours des études cliniques, l'administration d'un contraceptive hormonal oral contenant de l'éthynylestradiol n'a entrainé aucune augmentation ou une augmentation faible des concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 (e.g. midazolam) tandis que les concentrations plasmatiques des substrats du CYP1A2 ont pu augmenter faiblement (e.g. théophylline) ou modérément (e.g. mélatonine et tizanidine).

Interactions pharmacodynamiques

Au cours des études cliniques chez des patientes traitées pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/du paritaprévir/du ritonavir et du dasabuvir, avec ou sans ribavirine, une élévation des transaminases (ALAT) de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée de manière significativement plus fréquente chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez les patientes traitées par glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, des élévations des taux d'ALAT ont également été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir rubrique 4.3).

C'est pourquoi les utilisatrices de LEELOO doivent adopter un autre mode de contraception (par exemple, un contraceptif contenant uniquement un progestatif ou une méthode non hormonale) avant de commencer un traitement avec ces médicaments. LEELOO peut être repris 2 semaines après l'arrêt de ces médicaments.

Il importe donc de vérifier les interactions potentielles avec LEELOO dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments prescrits de façon concomitante.

- *Analyses biologiques*

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certaines analyses biologiques, y compris les explorations fonctionnelles hépatiques, thyroïdiennes, rénales et surrénaliennes, les concentrations plasmatiques des protéines (porteuses) (par exemple, la *corticosteroid binding globulin* (CBG), les fractions lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme glucidique, la coagulation et la fibrinolyse. Ces modifications restent généralement dans les normes du laboratoire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

LEELOO est contre-indiqué pendant la grossesse.

Toute grossesse doit être exclue avant l'utilisation de LEELOO. En cas de grossesse pendant la prise de LEELOO, le traitement doit être immédiatement arrêté.

Toutefois, les résultats de la majorité des études épidémiologiques n'ont pas montré de risque accru d'anomalie congénitale chez les enfants nés de mères ayant pris des contraceptifs oraux avant leur grossesse ni d'effets tératogènes en cas de prise non intentionnelle de pilules contraceptives au début de la grossesse.

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

Allaitement

L'allaitement peut être influencé par les pilules contraceptives, étant donné qu'elles peuvent diminuer la quantité de lait maternel et en modifier la composition. L'utilisation des contraceptifs oraux ne sera généralement pas recommandée tant que l'enfant n'est pas complètement sevré. Des petites quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait et affecter le nourrisson.

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) associés à l’utilisation de LEELOO sont les céphalées (y compris les migraines), les petites pertes sanglantes et les hémorragies utérines secondaires.

Classe de systèmes d’organes	**Fréquence des effets indésirables**			
	Fréquent (? 1/100, 1/10)	**Peu fréquent** (? 1/1 000, 1/100)	**Rare** (? 1/10 000, 1/1 000)	**Très rare** (1/10 000)
Infections et infestations	Vaginite, notamment candidose			
Affections du système immunitaire			Réactions allergiques, hypersensibilité	Angioedème, réactions anaphylactiques sévères avec symptômes respiratoires et circulatoires
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modification de l’appétit (augmentation ou diminution), rétention de liquides	Intolérance au glucose	
Affections psychiatriques	Modifications de l’humeur incluant la dépression	Diminution de la libido	Augmentation de la libido	
Affections du système nerveux	Nervosité, somnolence, vertiges, céphalées	Migraine		

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables			
	Fréquent (? 1/100, 1/10)	**Peu fréquent** (? 1/1 000, 1/100)	**Rare** (? 1/10 000, 1/1 000)	**Très rare** (1/10 000)
Affections oculaires	Dysopie		Intolérance aux lentilles de contact	
Affections vasculaires			Thrombo-embolie veineuse (TEV), thrombo-embolie artérielle (TEA)	
Affections gastro-intestinales	Nausées, douleur abdominale	Diarrhées, vomissements, crampes abdominales, flatulence		
Affections hépatobiliaires			Ictère cholestatiquel	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Exanthème, chloasma (mélasme) pouvant être persistant, hirsutisme, alopécie, rash, urticaire	Erythème noueux, érythème polymorphe	
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur mammaire, tension mammaire, dysménorrhée, modification du flux menstruel, modifications de la sécrétion et de la zone de transformation cervicales, aménorrhée	Hypertrophie mammaire	Sécrétion des glandes mammaires, écoulement vaginal	

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables			
	Fréquent (? 1/100, 1/10)	**Peu fréquent** (? 1/1 000, 1/100)	**Rare** (? 1/10 000, 1/1 000)	**Très rare** (1/10 000)
Investigations	Augmentation du poids	Hypertension artérielle, modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie	Diminution du poids, diminution des concentrations sanguines d'acide folique	

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.

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

- accidents thrombo-emboliques veineux,
- accidents thrombo-emboliques artériels,
- hypertension,
- tumeurs hépatiques,
- cancer du col de l'utérus
- ictère cholestatique.

En outre, les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant l'utilisation de contraceptifs oraux de type combiné. La fréquence de ces effets indésirables ne peut pas être calculée d'après les rapports.

- inflammation du nerf optique (peut conduire à une perte partielle ou complète de la vision),
- exacerbation des varices,
- pancréatite en cas d'hypertriglycéridémie co-existante sévère,

- pathologie de la vésicule biliaire, y compris lithiase (les contraceptifs oraux de type combiné peuvent provoquer l'apparition d'une pathologie de la vésicule biliaire ou aggraver une pathologie pré-existante de la vésicule biliaire),
- syndrome hémolytique et urémique,
- herpès gestationnel,
- otosclérose,
- exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé,
- exacerbation d'une porphyrie,
- exacerbation d'une chorée de Sydenham,
- exacerbation d'une dépression,
- exacerbation de maladies intestinales inflammatoires chroniques (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique).
- chloasma

La fréquence des cancers du sein diagnostiqués est légèrement augmentée chez les utilisatrices de COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans le nombre de cas supplémentaires est faible par rapport au risque global de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation de COC n'est pas établie. Pour plus d'informations se reporter aux rubriques 4.3 et 4.4.

Les estrogènes exogènes pourraient induire ou exacerber les symptômes de l'angioedème héréditaire et acquis

Interactions

Des métrorragies de privation et/ou un échec de la contraception peuvent être la conséquence d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs oraux (voir rubrique 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

4.9. Surdosage

Il n’a été rapporté aucun effet grave lié à un surdosage. Les symptômes pouvant survenir en rapport avec un surdosage chez l’adulte et l’enfant peuvent être les suivants : nausées, vomissements, tension mammaire, somnolence, douleur abdominale, somnolence/fatigue, saignement vaginal chez les femmes et jeunes filles. Des saignements de privation peuvent également survenir chez les filles avant leurs premières menstruations, si elles prennent accidentellement ce médicament. Il n’existe aucun antidote spécifique et le traitement sera symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Les comprimés enrobés de LEELOO sont une association de substances actives indiquées pour la contraception orale (COC) et contiennent de l'éthinylestradiol (EE) et du lévonorgestrel.

ETHINYLESTRADIOL

Mécanisme d’action

L'éthinylestradiol est un puissant œstrogène synthétique oral. Comme l'œstradiol naturel, l'éthinylestradiol a une action prolifération sur les tissus épithéliaux des organes génitaux féminins.

Effets pharmacodynamiques

Il stimule la production de glaire cervicale, réduit sa viscosité et augmente son caractère filant. L'éthinylestradiol renforce la croissance des canaux galactophores et inhibe la lactation. Il stimule la rétention de liquides extracellulaires. L'éthinylestradiol interfère également sur les paramètres du métabolisme glucidique et lipidique, l'hémostase, le système rénine-angiotensine-aldostérone et les protéines de liaison sanguines.

LEVONORGESTREL

Mécanisme d’action

Le lévonorgestrel est la configuration dextrogyre biologiquement active du norgestrel et a par conséquent un très fort potentiel gestagène.

Effets pharmacodynamiques

L'effet progestatif le plus spécifique est la transformation sécrétrice de l'endomètre. Le lévonorgestrel inhibe en outre la sécrétion de gonadotropines dans le lobe antérieur de l'hypophyse. La dose anti-ovulatoire est de 0,06 mg par jour.

En dehors de son efficacité gestagène, le lévonorgestrel a également des propriétés anti-œstrogéniques relativement puissantes et androgènes faibles.

La composante anti-œstrogénique se manifeste par une diminution significative du caractère filant de la glaire cervicale et la disparition de sa cristallisation en feuilles de fougères.

Comparable à la progestérone, le lévonorgestrel a un effet thermogène.

Des études cliniques ont été réalisées chez un total de 2 498 femmes âgées de 18 à 40 ans. L'indice de Pearl calculé sur la base de ces études était d'environ 0,69 (intervalle de confiance à 95 % : 0,30 - 1,36) sur un total de 15 026 cycles.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

LEVONORGESTREL

Absorption

Après l'administration orale, le lévonorgestrel est rapidement et quasi-complètement absorbé. Les concentrations sériques maximales de lévonorgestrel sont d'environ 2,3 ng/ml et sont atteintes au bout d'environ 1,3 heure. La biodisponibilité est proche de 100 %.

Distribution

Dans le sérum, le lévonorgestrel se lie à l'albumine et à la protéine SHBG (protéine porteuse des hormones stéroïdes sexuelles). Seules 1,1 % des concentrations sériques totales de la substance active sont présentes sous forme libre. Environ 65 % sont liées spécifiquement à la SHBG et environ 35 % non spécifiquement à l'albumine. L'augmentation de la protéine SHBG induite par l'éthinylestradiol influence la distribution relative du lévonorgestrel en différentes fractions protéiques. L'induction de la protéine de liaison conduit à une augmentation de la fraction liée à la SHBG et à une diminution de la fraction liée à l'albumine. Le volume de distribution apparent du lévonorgestrel après l'administration d'une dose unique est de 129 l.

Biotransformation

Le métabolisme se produit 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 original 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

Les concentrations sériques du lévonorgestrel diminuent en 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 de l'administration continue de LEELOO, les concentrations sériques du lévonorgestrel sont pratiquement triplées et atteignent l'état d'équilibre au cours de la deuxième 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'œstradiol. Par conséquent, à l'équilibre, la clairance sérique et le volume de distribution sont légèrement réduits (0,7 ml/min/kg et environ 100 l).

ETHINYLESTRADIOL

Absorption

Après administration orale, l'éthinylestradiol est rapidement et complètement absorbé. Les concentrations sériques maximales d'environ 50 pg/ml sont atteintes au bout de 1 à 2 heures après l'administration du comprimé. Pendant l'absorption et le premier passage hépatique, l'éthinylestradiol est presque totalement métabolisé, ce qui lui confère une biodisponibilité orale moyenne d'environ 45 % (extrêmes des variations individuelles : 20 - 65 %).

Distribution

L'éthinylestradiol est essentiellement lié aux protéines plasmatiques (environ 98 %) mais non spécifiquement à l'albumine, et induit une augmentation des concentrations sanguines de SHBG. Le volume de distribution apparent de l'éthinylestradiol est de 2,8 - 8,6 l/kg.

Biotransformation

L'éthinylestradiol subit une conjugaison présystémique au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle et du foie. La principale voie de métabolisation de l'éthinylestradiol est l'hydroxylation aromatique, dans laquelle les principaux métabolites sont hydroxylés et méthylés. Ils peuvent être détectés sous forme de métabolites libres et de conjugués glucuronides et sulfates dans le sérum. L'éthinylestradiol est soumis à une circulation entérohépatique.

Elimination

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

L'éthinylestradiol n'est pas excrété sous forme inchangée. Les métabolites sont éliminés dans les urines et la bile (ratio 4/6).

Etat d'équilibre

Lors de l'utilisation continue de LEELOO, les concentrations sériques d'éthinylestradiol sont environ multipliées par deux. Si on prend en considération l'administration quotidienne et la demi-vie variable de la phase terminale de la clairance sérique, les conditions à l'équilibre sont atteintes au bout d'environ 1 semaine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques pour l'éthinylestradiol et le lévonorgestrel ont révélé les effets œstrogéniques et progestagéniques attendus.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Il convient toutefois de se rappeler que les hormones stéroïdes sexuelles peuvent favoriser la croissance de certains tissus hormonodépendants et de certaines tumeurs.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, povidone K25, talc.

Enrobage :

Carbonate de calcium, cire de carnauba, macrogol 6000, povidone K 90, saccharose, talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés enrobés sont présentés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/PVDC) de 21 comprimés et insérés dans un emballage carton.
Présentations :1 x 21, 3 x 21, 6 x 21, 13 x 21 et 50 x 21 comprimés avec calendrier.
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, D01YE64,
IRLANDE

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

- 34009 384 792 6 3 : 21 comprimés sous plaquettes (Aluminium-PVC/PVDC). Boîte de 1.
- 34009 384 793 2 4 : 21 comprimés sous plaquettes (Aluminium-PVC/PVDC). Boîte de 3.
- 34009 572 559 3 0 : 21 comprimés sous plaquettes (Aluminium-PVC/PVDC). Boîte de 6.
- 34009 574 293 0 0 : 21 comprimés sous plaquettes (Aluminium-PVC/PVDC). Boîte de 13.
- 34009 572 560 1 2 : 21 comprimés sous plaquettes (Aluminium-PVC/PVDC). Boîte de 50.

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.