ANSM - Mis à jour le : 09/02/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LUDEAL 0,15 mg / 0,03 mg, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lévonorgestrel..... 0,150 mg
Ethinylestradiol..... 0,030 mg

pour un comprimé enrobé

Excipients à effet notoire : Lactose (33,000 mg), saccharose (22,459 mg).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception hormonale orale.
La décision de prescrire LUDEAL 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 LUDEAL en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette.
Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.
Population pédiatrique
Sans objet.
Mode d'administration
Début de traitement par LUDEAL 0,15 mg / 0,03 mg, comprimé enrobé :

- Absence de contraception hormonale le mois précédent :

Prendre le 1er comprimé le 1er jour des règles.

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

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

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

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

- Après une interruption de grossesse du premier trimestre :

Il est possible de débuter LUDEAL immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.

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

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

- En cas d'allaitement : voir rubrique 4.6.

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

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

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

- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **plus de 12 heures après l'heure normale de la prise,** la sécurité contraceptive n'est plus assurée.

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

1. La prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.

2. La prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est requise pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique :

Semaine 1

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

Elle devra aussi utiliser simultanément une contraception mécanique complémentaire (exemple, un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la plaquette.

Semaine 2

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

Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois si plusieurs comprimés ont été oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.

Semaine 3

Le risque de diminution de l'efficacité contraceptive est maximal compte tenu de l'approche de la période de 7 jours sans comprimés. Toutefois, il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié.

Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une autre méthode de contraception pendant les 7 jours suivants.

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

Elle commencera la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette courante, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes. L'apparition d'une hémorragie de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des spottings (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies sont possibles les jours de prise des comprimés.

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

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

En cas de troubles gastro-intestinaux :

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

complémentaires doivent donc être prises.

- Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise du comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.

- Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir rubrique 4.2. « Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés »).

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

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 oral de type combiné, l'utilisation de contraceptifs oraux doit cesser immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
    - o Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p.ex. thrombose veineuse profonde [TEVP] ou, embolie pulmonaire [EP]) ;
    - o Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S
    - o Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4)
    - o Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4)
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
    - o Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p.ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p.ex.angine de poitrine) ;
    - o Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p.ex. accident ischémique transitoire [AIT]);
    - o Prédisposition connue, héréditaire ou acquise à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique) ;
    - o Antécédents de migraines avec signes neurologiques focaux ;
    - o Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
        - § diabète avec symptômes vasculaires,

§ hypertension artérielle sévère,

§ dyslipoprotéinémie sévère.

- Pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie 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 ;

- LUDEAL est contre-indiqué en association avec le millepertuis (voir rubrique 4.5).

- LUDEAL est contre-indiqué en administration concomitante avec des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, et le dasabuvir, ou médicament contenant glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (voir rubrique 4.5).

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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 d'un traitement par LUDEAL 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 LUDEAL doit être discutée entre le médecin et la patiente.

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 (incluant LUDEAL), sont associés au risque de TEV le plus faible. La décision d'utiliser LUDEAL doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à LUDEAL, 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 les utilisatrices d'un 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).

LUDEAL 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 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 LUDEAL 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 complication thrombo-embolique artérielle ou d'accident cérébro-vasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). LUDEAL est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3).

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

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Age	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/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 relativementjeune, 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) peutconstituer 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.

LUDEAL et Tumeurs

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

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

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

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

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

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous COC, 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

Hypertriglycéridémie

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

Hypertension artérielle

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

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

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

Affections hépatiques

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

Angio-œdème

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

Intolérance au glucose/Diabète

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

Etat dépressif et dépression

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

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

Autres

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.

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.

Des cas d'aggravations 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.

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

Excipients à effet notoire

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

Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Consultation /examen médical

Avant l’instauration ou la reprise d’un traitement par LUDEAL, 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 LUDEAL 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) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles.

Examens biologiques :

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

Diminution de l’efficacité

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

(voir rubrique 4.5).

Troubles du cycle

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

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

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

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

Les interactions entre les contraceptifs 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 éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif estro-progestatif.

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).

+ Produits contenant ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, dasabuvir +/- ribavirine glécaprévir/pibrentasvir et sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir

Augmentation de l'hépatotoxité.

Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques menés chez des patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et recevant des médicaments contenant ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, il a été observé des augmentations de transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tel que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez des patients traités par le glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, des augmentations des ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir la rubrique 4.3).

Par conséquent, les utilisatrices de LUDEAL doivent changer de méthode de contraception (p ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débuter un traitement avec ces associations de médicaments. LUDEAL peut être repris 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

Associations déconseillées

+ Inducteurs enzymatiques

(apalutamide, carbamazepine, dabrafénib, efavirenz, enzalutamide, esclicarbazépine, fosphenytoine, létermovir, lorlatinib, lumacaftor, nevirapine, oxcarbazepine,, phenobarbital, phenytoine, pitolisant, primidone, rifabutine, rifampicine)

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

Utiliser une méthode additionnelle de type mécanique (préservatif), pendant la durée de l'association et un cycle suivant l'arrêt de l'inducteur.

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

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 une méthode additionnelle de type mécanique (préservatif) pendant la durée de l'association et un cycle suivant l'arrêt du modafinil.

+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir

(Atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, et tipranavir).

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 méthode addionnelle de type mécanique (préservatif), pendant la durée de l'association et un cycle suivant l'arrêt du ritonavir.

+ 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 estrogène.

Si l'association s'avère nécessaire, utiliser une méthode additionnelle de type mécanique pendant la durée de l'association et un cycle suivant l'arrêt du topiramate.

+ Vémurafénib

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

+ Pérampanel

Pour des doses de pérampanel supérieures ou égales 12 mg/j : risque de diminution de l'efficacité contraceptive.

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

+ Ulipristal

Dans l'indication contraception d'urgence :

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

Dans le cas où la (re)prise d'une contraception hormonale est envisagée, utiliser une contraception additionnelle de type mécanique pendant les 12 jours qui suivent la (dernière) prise de l'ulipristal (au cas où il y en aurait eu plus d'une).

Dans l'indication fibrome :

Antagonisme réciproque des effets de l'ulipristal et du progestatif, avec risque d'inefficacité.

Dans le cas où la (re)prise d'une contraception hormonale est envisagée, utiliser une contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de la contraception hormonale.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Bosentan

Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le bosentan.

Utiliser une méthode additionnelle de type mécanique (préservatif) pendant la durée de l'association et un cycle suivant l'arrêt du bosentan.

+ Griséofulvine

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

Utiliser une méthode additionnelle de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant l'arrêt de la griséofulvine.

+ Lamotrigine

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 de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le rufinamide.

Utiliser une méthode additionnelle de type mécanique (préservatif), pendant la durée de l'association, et un cycle suivant l'arrêt du rufinamide.

+ Elvitégravir

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

Utiliser une méthode additionnelle de type mécanique (préservatif) pendant la durée de l'association, et un cycle suivant l'arrêt de l'élvitégravir.

+ Felbamate

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive, pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le felbamate, en raison de son potentiel inducteur enzymatique.

Utiliser une méthode additionnelle de type mécanique (préservatif) pendant la durée de l'association, et un cycle suivant l'arrêt du felbamate.

+ Aprépitant

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

Utiliser une méthode additionnelle de type mécanique (préservatif) pendant la durée de l'association et un cycle suivant l'arrêt de l'aprépitant.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

LUDEAL n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse sous ce médicament, son utilisation doit immédiatement être interrompue.

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

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

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

Allaitement

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

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

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

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

4.8. Effets indésirables

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

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

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

	Fréquent (?1/100 et 1/10)	**Peu fréquent (?1/1000 et 1/100)**	**Rare (?1/10000 et 1/1000)**	**Très rare (1/10000)**
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)				Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique).
Infections et infestations	Vaginite incluant candidose vaginale			

	Fréquent (?1/100 et 1/10)	Peu fréquent (?1/1000 et 1/100)	Rare (?1/10000 et 1/1000)	Très rare (1/10000)
Affections du système immunitaire			Réactions anaphylactiques avec de très rares cas d'urticaire, angio-œdème, troubles circulatoire et respiratoire sévères.	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé.
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)	Intolérance au glucose.	Exacerbation d'une porphyrie.
Affections psychiatriques	Modification de l'humeur incluant la dépression, modification de la libido.			
Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissement			Exacerbation d'une chorée
Affections oculaires			Irritation par les lentilles de contact	Névrite optique, thrombose vasculaire rétinienne
Affections vasculaires		Hypertension artérielle	Thromboembolie veineuse Thromboembolie artérielle	Aggravation des varices
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement, douleur abdominale	Crampes abdominales, ballonnement		Colite ischémique
Affections hépatobiliaires			Ictère cholestatique	Pancréatite Lithiase biliaire, cholestase

	Fréquent (?1/100 et 1/10)	Peu fréquent (?1/1000 et 1/100)	Rare (?1/10000 et 1/1000)	Très rare (1/10000)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Acné	Rashs, chloasma (melasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopécie	Erythème noueux	Erythème polymorphe
Affections du rein et des voies urinaires				Syndrome hémolytique urémique
Affections des organes de reproduction et sein	Douleur, tension, gonflement et sécrétion mammaires, dysménorrhée, modification des règles, modification d'un ectropion et des sécrétions vaginales, aménorrhée.			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique/œdème Modification du poids (augmentation ou diminution)			
Investigations		Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie, augmentation de la pression artérielle		Diminution du taux de folates sériques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Des symptômes d'un surdosage par prise orale de contraceptif ont été rapportés chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 12 ans et moins. Les symptômes de surdosage peuvent se manifester par des nausées, des vomissements, une tension mammaire, un étourdissement, une douleur abdominale, une somnolence / fatigue, et des saignements vaginaux chez les jeunes filles. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : PROGESTATIFS ET ESTROGENES EN ASSOCIATION FIXE, code ATC : G03AA07.

Estroprogestatif combiné minidosé, monophasique.

Indice de Pearl : 0,1 pour cent années femmes.

L'efficacité contraceptive de LUDEAL résulte de trois actions complémentaires :

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Ethinylestradiol

L'éthinylestradiol est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il subit un important effet de premier passage hépatique. Par voie orale, sa biodisponibilité moyenne est de 40 à 45%.

Au niveau plasmatique, l'éthinylestradiol se lie exclusivement à l'albumine.

Après administration orale, le pic plasmatique d'éthinylestradiol est atteint en 60 à 180 minutes.

La demi-vie de l'éthinylestradiol est comprise entre 6 et 31 heures.

L'éthinylestradiol subit principalement une hydroxylation aromatique, mais une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés sont formés, que l'on retrouve sous forme libre ou conjuguée. L'éthinylestradiol conjugué est excrété par la bile et subit un cycle entéro-hépatique. 40% du produit sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles.

Lévonorgestrel

Le lévonorgestrel est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il est totalement biodisponible.

Au niveau plasmatique, le lévonorgestrel se lie à la SHBG (sex hormone binding globuline) et à l'albumine.

Après administration orale, le pic plasmatique du lévonorgestrel est atteint en 30 à 120 minutes. La demi-vie d'élimination est d'environ 24 à 55 heures. Il est principalement métabolisé par réduction du cycle A suivi d'une glucuronidation. Environ 60 % du lévonorgestrel sont excrétés dans les urines, contre 40 % dans les selles.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc, amidon de maïs, lactose monohydraté, carmellose sodique, povidone K30, macrogol 6000, copovidone, dioxyde de titane (E 171), carbonate de calcium, saccharose.

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 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

21 comprimés sous plaquette (Aluminium/PVC/PVDC) ; boîte de 1, 3 ou 6 plaquettes.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.
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

PIERRE FABRE MEDICAMENT
LES CAUQUILLOUS
81500 LAVAUR

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

- 34009 356 731 6 9 : 21 comprimés sous plaquette (Aluminium/PVC/PVDC) ; boîte de 1 plaquette
- 34009 356 732 2 0 : 21 comprimés sous plaquette (Aluminium/PVC/PVDC) ; boîte de 3 plaquettes
- 34009 563 480 9 1 : 21 comprimés sous plaquette (Aluminium/PVC/PVDC) ; boîte de 6 plaquettes.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I