ANSM - Mis à jour le : 04/02/2020

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEVONORGESTREL BIOGARAN 1,5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lévonorgestrel ..... 1,5 mg

Pour un comprimé.

Excipient à effet notoire : 142.5 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Le comprimé est blanc et rond, avec une inscription G00 sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception d'urgence à prendre dans les 72 heures après le rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le comprimé doit être pris le plus tôt possible, de préférence dans les 12 heures après le rapport sexuel non protégé et dans les 72 heures au plus tard après le rapport (voir rubrique 5.1).

En cas de vomissements survenant dans les trois heures suivant la prise du comprimé, il est recommandé de reprendre immédiatement un comprimé.

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

LEVONORGESTREL BIOGARAN peut être pris à n'importe quelle période du cycle menstruel sauf en cas de retard des règles. Après utilisation de la contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser un moyen contraceptif local (préservatif, diaphragme, spermicide ou cape cervicale) jusqu'au retour des règles suivantes. L'utilisation de LEVONORGESTREL BIOGARAN ne contre-indique pas la poursuite d'une contraception hormonale régulière.

Population pédiatrique

L'utilisation de LEVONORGESTREL BIOGARAN chez les enfants prépubères n'est pas pertinente dans l'indication de la contraception d'urgence.

Mode d’administration

Administration orale

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La contraception d’urgence est une méthode occasionnelle. Elle ne doit en aucun cas se substituer à une contraception régulière.

La contraception d’urgence ne permet pas d’éviter une grossesse dans tous les cas. Si la date du rapport sexuel non protégé est incertaine ou si le rapport sexuel non protégé a eu lieu il y a plus de 72 heures au cours du même cycle menstruel, une conception peut avoir eu lieu. Le traitement par LEVONORGESTREL BIOGARAN après un deuxième rapport non protégé peut alors être inefficace pour éviter une grossesse. En cas de retard des règles de plus de 5 jours ou de saignements anormaux à la date prévue des règles ou si une grossesse est suspectée pour d’autres raisons, il convient d’éliminer l’éventualité d’une grossesse.

En cas de survenue d’une grossesse après le traitement par LEVONORGESTREL BIOGARAN, la possibilité d’une grossesse ectopique devra être envisagée. Il est probable que le risque absolu de grossesse ectopique soit faible car LEVONORGESTREL BIOGARAN empêche l’ovulation et la fécondation. La grossesse ectopique pourra continuer à se développer, même si des saignements utérins sont apparus.

En conséquence, LEVONORGESTREL BIOGARAN est déconseillé chez les femmes présentant un risque de grossesse ectopique (antécédents de salpingite ou de grossesse extra-utérine).

LEVONORGESTREL BIOGARAN n’est pas recommandé en cas d’atteinte hépatique sévère.

Les syndromes de malabsorption sévères, par exemple une maladie de Crohn, peuvent diminuer l’efficacité de LEVONORGESTREL BIOGARAN.

LEVONORGESTREL BIOGARAN contient du lactose monohydraté. 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.

Après la prise de LEVONORGESTREL BIOGARAN, les règles sont habituellement normales et surviennent en général à la date prévue. Il existe parfois une avance ou un retard de quelques jours. On conseillera aux femmes de consulter un médecin pour mettre en route ou réadapter une méthode de contraception régulière. Si, après utilisation de LEVONORGESTREL BIOGARAN, aucune hémorragie de privation ne survient lors de l’intervalle libre suivant la prise d’une contraception hormonale régulière, il faut éliminer la possibilité d’une grossesse.

Il n’est pas recommandé d’utiliser plusieurs fois LEVONORGESTREL BIOGARAN au cours d’un même cycle menstruel en raison de la possibilité des troubles du cycle.

Des données limitées et non concluantes suggèrent que le LEVONORGESTREL BIOGARAN ait une efficacité diminuée avec l’augmentation du poids corporel ou de l’indice de masse corporelle (IMC) (voir rubrique 5.1). Chez toutes les femmes, le contraceptif d’urgence doit être pris le plus rapidement possible après les rapports non protégés, quel que soit le poids corporel ou l’IMC de la femme.

LEVONORGESTREL BIOGARAN n’est pas aussi efficace que les méthodes contraceptives régulières conventionnelles et ne doit être considéré que comme une mesure d’urgence. On conseillera à la femme ayant recours à l’utilisation répétée de la contraception d’urgence d’utiliser une méthode contraceptive à long terme.

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

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

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

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

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

LEVONORGESTREL BIOGARAN ne doit pas être administré à des femmes enceintes. Il n'interrompra pas la grossesse. En cas de poursuite de la grossesse, les données épidémiologiques limitées n'ont pas mis en évidence des effets secondaires sur le fœtus, il n'existe cependant aucune donnée clinique sur les conséquences potentielles en cas de prise de doses supérieures à 1,5 mg de lévonorgestrel (voir rubrique 5.3.).

Allaitement

Le lévonorgestrel est excrété dans le lait maternel. Pour diminuer l'exposition potentielle du nourrisson au lévonorgestrel, la femme qui allaite prendra le comprimé immédiatement après avoir donné le sein et évitera d'allaiter juste après la prise du comprimé de LEVONORGESTREL BIOGARAN.

Fertilité

Le lévonorgestrel augmente les risques de perturbation du cycle, ce qui peut parfois engendrer une ovulation plus précoce ou plus tardive, modifiant ainsi la date de fertilité. Bien qu'il n'y ait pas de données à long terme disponibles, un retour à une fertilité est attendu rapidement après traitement par le lévonorgestrel, c'est pourquoi une méthode de contraception régulière doit être réinstaurée ou initiée dès que possible après l'utilisation du lévonorgestrel.

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

Aucune étude n'a été rapportée sur les capacités à conduire un véhicule et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées. Les effets indésirables suivants ont été rapportées dans deux différentes études[1,2] :

Troubles du système reproductif et des seins :

- Très fréquents (?1/10): métrorragie*
- Fréquents (? 1/100; 1/10): tension mammaire, retard de règles de plus de 7 jours**, saignement irrégulier et spottings.

Troubles du système nerveux :

- Très fréquents (?1/10): céphalées
- Fréquents (? 1/100; 1/10): vertiges.

Troubles gastro-intestinaux :

- Très fréquents (?1/10): nausées, douleurs abdominales basses
- Fréquents (? 1/100; 1/10): diarrhées, vomissements.

Troubles généraux :

- Très fréquents (?1/10): fatigue.

*Le schéma menstruel peut être perturbé temporairement mais la plupart des femmes auront leurs règles suivantes dans les 5-7 jours de la date prévue.

**En cas de retard menstruel de plus de 5 jours, la possibilité d'une grossesse doit être éliminée.

A partir de la pharmacovigilance, les réactions suivantes ont de plus été rapportées :

Troubles gastro-intestinaux :

- Très rare (1/10 000): douleurs abdominales

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :

- Très rare (1/10 000): rash, urticaire, prurit

Troubles du système reproductif et des seins :

- Très rare (1/10 000): douleurs pelviennes, dysménorrhée

Troubles généraux :

- Très rare (1/10 000): œdème de la face

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs du système génital, contraceptifs d'urgence, code ATC : G03AD01

Mécanisme d'action

A la dose recommandée, LEVONORGESTREL BIOGARAN semble agir principalement en inhibant l'ovulation et la fécondation si le rapport sexuel a eu lieu pendant la phase préovulatoire, période où le risque de fécondation est le plus élevé. LEVONORGESTREL BIOGARAN est inefficace dès lors que le processus d'implantation a commencé.

Efficacité et sécurité clinique

Les résultats d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, réalisée en 2001 (Lancet 2002; 360: 1803-1810) ont montré qu'une dose unique de 1,5 mg de lévonorgestrel (prise dans les 72 heures suivant un rapport sexuel non protégé) prévient 84 % des grossesses (comparé à 79 % pour deux comprimés de 750 microgrammes pris à 12 heures d'intervalle).

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

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

IMC (kg/m2)	Insuffisance pondérale 0 – 18,5	Normal 18,5 – 25	Surcharge pondérale 25 – 30	Obèse ? 30
N total	600	3952	1051	256
N de grossesses	11	39	6	3
Taux de grossesses	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Intervalle de confiance	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

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

IMC (kg/m2)	Insuffisance pondérale 0 – 18,5	Normal 18,5 – 25	Surcharge pondérale 25 – 30	Obèse ? 30
N total	64	933	339	212
N de grossesses	1	9	8	11
Taux de grossesses	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Intervalle de confiance	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

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

Population pédiatrique

Une étude observationnelle prospective a montré que sur 305 traitements avec des comprimés de contraception d'urgence contenant du lévonorgestrel, sept femmes sont devenues enceintes, ce qui représente un taux d'échec global de 2,3%. Le taux d'échec chez les femmes de moins de 18 ans (2,6% ou 4/153) était comparable au taux d'échec chez les femmes de 18 ans et plus (2,0% ou 3/152).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Lévonorgestrel : administré par voie orale, le lévonorgestrel est absorbé rapidement et presque entièrement.

La biodisponibilité absolue du lévonorgestrel est voisine de 100 % de la dose administrée.

Après la prise d'un comprimé de LEVONORGESTREL BIOGARAN, une concentration sérique maximale de lévonorgestrel de 18,5 ng/ml est observée au bout de 2 heures.

Distribution

Le lévonorgestrel est lié à l'albumine sérique et à la « Sex Hormon Binding Globulin (SHBG). Environ 1,5 % seulement de la concentration sérique totale du médicament est présent sous forme de stéroïde libre, mais 65 % sont liés spécifiquement à la SHBG.

Environ 0,1 % de la dose maternelle peut être transmise à l'enfant par le lait.

Biotransformation

La biotransformation suit les voies connues de la métabolisation des stéroïdes, le lévonorgestrel est hydroxylé par les enzymes du foie, principalement le CYP3A4, et ses métabolites sont excrétés après glucuronidation par les glucuronidases hépatiques.

Aucun métabolite pharmacologiquement actif n'est connu.

Elimination

Après avoir atteint la concentration maximale, la concentration de lévonorgestrel décroît avec une demi-vie d'élimination moyenne d'environ 26 heures.

Le lévonorgestrel est éliminé sous forme de métabolites. Les métabolites du lévonorgestrel sont éliminés en proportions à peu près égales dans les urines et les fèces.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des essais chez l'animal avec le lévonorgestrel ont montré une virilisation des fœtus féminins à fortes doses.

Les données pré-cliniques à partir d'études conventionnelles de toxicité, de mutagénicité, et de cancérogénicité ne suggèrent pas d'autres risques dans l'espèce humaine que ceux indiqués dans les autres rubriques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de pomme de terre, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc, lactose monohydraté.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 1 comprimé sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

GEDEON RICHTER PLC.

GYÖMR?I ÚT 19-21.

1103 BUDAPEST

HONGRIE

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

- 373 075-6 : 1 comprimé sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).

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

Médicament non soumis à prescription médicale.