

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEVONORGESTREL ZENTIVA 1,5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 1,5 mg de lévonorgestrel.

Excipient à effet notoire : 43,3 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc et rond, d'environ 6 mm de diamètre, avec l'inscription « C » sur une face et « 1 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CONTRACEPTION D'URGENCE À PRENDRE DANS LES 72 HEURES APRÈS UN 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).

Si des vomissements surviennent dans les trois heures qui suivent la prise du comprimé, il est recommandé de reprendre immédiatement un autre comprimé.

Pour les femmes ayant pris des médicaments inducteurs enzymatiques au cours des 4 dernières semaines et ayant besoin d'une contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception non-hormonale, à savoir un dispositif intra-utérin à base de cuivre ou de prendre une dose double de lévonorgestrel (soit 2 comprimés pris dans le même temps) pour les femmes ne pouvant pas ou ne voulant pas utiliser un dispositif intra utérin à base de cuivre (voir rubrique 4.5).

Le comprimé LEVONORGESTREL ZENTIVA 1,5 mg 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 ZENTIVA 1,5 mg ne contre indique pas la poursuite d'une contraception hormonale régulière.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation pertinente de LEVONORGESTREL ZENTIVA 1,5 mg pour les enfants d'âge prépubertal dans l'indication 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 le délai écoulé depuis le rapport sexuel non protégé n'est pas connu avec certitude ou si la patiente a eu un rapport non protégé il y a plus de 72 heures au cours du même cycle menstruel, une conception peut avoir eu lieu. La prise de LEVONORGESTREL ZENTIVA 1,5 mg 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 la prise de LEVONORGESTREL ZENTIVA 1,5 mg, la possibilité d'une grossesse ectopique devra être envisagée. Il est probable que le risque absolu de grossesse ectopique est faible car LEVONORGESTREL ZENTIVA 1,5 mg empêche l'ovulation et la fécondation. Une grossesse ectopique peut continuer à se développer malgré l'apparition de saignements utérins.

En conséquence, LEVONORGESTREL ZENTIVA 1,5 mg est déconseillé chez les femmes présentant un risque de grossesse ectopique (antécédents de salpingite ou de grossesse extrautérine). LEVONORGESTREL ZENTIVA 1,5 mg n'est pas recommandé chez les patientes qui présentent une sévère dysfonction hépatique.

Des syndromes de malabsorption sévères, comme la maladie de Crohn, peuvent diminuer l'efficacité de LEVONORGESTREL ZENTIVA 1,5 mg.

Après la prise de LEVONORGESTREL ZENTIVA 1,5 mg, les règles sont habituellement d'abondance normale et surviennent en général à la date prévue, Elles peuvent aussi survenir plus tôt ou plus tard que prévu, de quelques jours. Il est recommandé aux femmes de consulter un médecin pour initier ou adapter une méthode de contraception régulière. Si après la prise de LEVONORGESTREL ZENTIVA 1,5 mg, on constate l'absence des règles qui surviennent habituellement pendant la semaine d'arrêt d'une prise régulière d'une contraception hormonale régulière, l'éventualité d'une grossesse devra être écartée.

Il n'est pas recommandé de répéter les prises de LEVONORGESTREL ZENTIVA 1,5 mg au cours d'un même cycle menstruel en raison de la possibilité de troubles du cycle.

Des données limitées et non concluantes suggèrent que LEVONORGESTREL ZENTIVA 1,5 mg ait une efficacité diminuée avec l'augmentation du poids corporel ou de l'indice de masse corporelle (IMC) (voir rubriques 5.1 et 5.2). 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 ZENTIVA 1,5 mg n'est pas aussi efficace que les méthodes contraceptives régulières classiques 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 infections sexuellement transmissibles.

LEVONORGESTREL ZENTIVA 1,5 mg contient du lactose monohydraté et du sodium.

Les patientes 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 moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement ?sans sodium?.

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

Le métabolisme du lévonorgestrel est accéléré par la prise concomitante de médicaments inducteurs hépatiques et principalement des inducteurs enzymatiques du cytochrome CYP3A4. L'administration concomitante d'éfavirenz a mis en évidence une diminution des concentrations plasmatiques de lévonorgestrel (AUC) d'environ 50%.

Les médicaments susceptibles d'avoir la même capacité à diminuer les concentrations plasmatiques de lévonorgestrel incluent les barbituriques (y compris la primidone), la phénytoïne, la carbamazépine, les produits à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), la rifampicine, le ritonavir, la rifabutine, la griséofulvine.

Pour les femmes ayant utilisé des médicaments inducteurs enzymatiques dans les 4 dernières semaines et ayant besoin d'une contraception d'urgence, l'utilisation d'une contraception d'urgence non hormonale (à savoir un dispositif médical intra-utérin au cuivre) doit être envisagée.

La prise d'une double dose de lévonorgestrel (soit 3000 microgrammes dans les 72 heures qui suivent le rapport sexuel non protégé, soit 2 comprimés) est une option pour les femmes qui ne peuvent pas ou ne veulent pas utiliser un dispositif intra-utérin au cuivre, bien que cette combinaison spécifique (une double dose de lévonorgestrel lors de l'utilisation concomitante d'un inducteur enzymatique) n'a pas été étudiée.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

LEVONORGESTREL ZENTIVA 1,5 mg ne doit pas être administré à des femmes enceintes. Son administration ne peut interrompre une grossesse en cours. En cas de poursuite de la grossesse, les données épidémiologiques limitées n'ont pas mis en évidence l'apparition d'effets secondaires sur le fœtus mais il n'existe cependant aucune donnée clinique sur les conséquences potentielles en cas de prise d'une dose de lévonorgestrel supérieure à 1,5 mg (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 pendant au moins 8 heures après la prise du comprimé de LEVONORGESTREL ZENTIVA.

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 l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapporté sont les nausées.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables	
	Très fréquent (? 10%)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)
Affections du système nerveux	Maux de tête	Vertige
Affections gastro-intestinales	Nausées Douleurs abdominales basses	Diarrhée Vomissement
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignement non lié aux règles*	Durée de saignement supérieure à 7 jours** Saignements irréguliers Tension mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	

* Les saignements menstruels peuvent être temporairement perturbés mais la plupart des femmes auront leurs prochaines règles dans les 5/7 jours autour de la date prévue.

** Si les règles suivantes sont retardées de plus de 5 jours, l'éventualité d'une grossesse devra être écartée.

Des études post-marketing ont également mis en évidence les effets indésirables suivants :
Affections gastro-intestinales

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Affections des organes de reproduction et du sein

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Très rare (< 1/10 000) : ?dème facial

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

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté à la suite de l'ingestion massive de fortes doses de contraceptifs oraux. Un surdosage peut provoquer des nausées et une hémorragie de privation. Il n'y a pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE L'APPAREIL GÉNITAL, CONTRACEPTIFS D'URGENCE, Code ATC : G03AD01.

Mécanisme d'action

A la dose recommandée, le lévonorgestrel 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 ZENTIVA est inefficace dès lors que le processus d'implantation a commencé.

Efficacité et sécurité clinique

Les résultats des études cliniques randomisées, en double aveugle, réalisées en 1998, 2001 et 2010 ont montré que 1500 µg de lévonorgestrel (prise dans les 72 heures suivant un rapport sexuel non protégé) prévient respectivement 85%, 84 %, 97% des grossesses.

Le taux de grossesse (nombre de grossesses observées chez les femmes prenant la CU/nombre total de femmes prenant la CU) était respectivement de 1,1 %, 1,34 % et 0,32 %. Les taux de fractionnement et de grossesse évités semblent augmenter avec le délai de prise du traitement après un rapport sexuel non protégé, l'efficacité la plus élevée étant atteinte lorsque la CU est prise dans les 24 heures suivant le rapport sexuel. L'efficacité semble diminuer avec le temps écoulé depuis le rapport sexuel non protégé.

Une méta-analyse de trois études de l'OMS (Von Hertzen et al., 1998 et 2002 ; Dada et al., 2010) a montré que le taux de grossesse du lévonorgestrel est de 1,01 % (59/5 863) (par rapport à un taux de grossesse attendu d'environ 8 % en l'absence de contraception d'urgence) ; voir le tableau 1.

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

	Dose de levonorgestrel	Délai de traitement en jours	Fraction évitée (95% IC)*	Taux de grossesses
Von Hertzen, 1998	0,75 mg (deux doses prises à 12 heures d'intervalle)	Jour 1 (? 24 h)	95%	0,4%
		Jour 2 (25-48 h)	85%	1,2%
		Jour 3 (49-72 h)	58%	2,7%
		Toutes femmes	85%	1,1%
Von Hertzen, 2002	1,5 mg (dose unique)	1-3 jours	84%	1,34%
	0,75 mg (deux doses prises ensemble)	1-3 jours	79%	1,69%
Dada, 2010	1,5 mg (dose unique)	1-3 jours	96,7%	0,40%
	0,75 mg (deux doses prises ensemble)	1-3 jours	97,4%	0,32%
Méta-analyse des trois études de l'OMS		-	-	1,01%

*IC: intervalle de confiance (par rapport à un taux de grossesse attendu d'environ 8% en l'absence de contraception d'urgence)

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 2), 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 3). Les deux meta-analyses excluaient la prise plus de 72 heures après le rapport sexuel non protégé (par exemple hors indication de l'étiquette quant à l'usage de lévonorgestrel) et chez les femmes qui avaient encore d'autres rapports sexuels non protégés. Pour les études pharmacocinétiques chez les femmes obèses, voir section 5.2).

Tableau 2 : Meta-analyse de trois études OMS (Von Hertzen et al., 1998 et 2002 ; Dada et al., 2010)

IMC (kg/m ²)	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 3 : 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 recommandées, 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 de lévonorgestrel, sept femmes ont été enceintes résultant en 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

Après administration orale, l'absorption du lévonorgestrel est rapide et presque complète. La biodisponibilité absolue du lévonorgestrel est voisine de 100 % de la dose administrée. Les résultats d'une étude pharmacocinétique menée auprès de 16 femmes en bonne santé ont montré qu'après la prise d'un comprimé de LEVONORGESTREL ZENTIVA 1,5 mg, la concentration sérique maximale de lévonorgestrel de 18,5 ng/ml est atteinte en 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 (voir section 4.5).

Aucun métabolite pharmacologiquement actif n'est connu.

Élimination

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 excrétés en proportion pratiquement identique dans les urines et dans les fèces.

Pharmacocinétique chez les femmes obèses

Une étude de pharmacocinétique a montré que les concentrations de lévonorgestrel total sont diminuées chez les femmes obèses (IMC \geq 30 kg/m²) (baisse d'environ 50% en C_{max} et ASC₀₋₂₄), en comparaison avec les femmes avec un IMC normal (< 25 kg/m²) (Praditpan et al., 2017). Une autre étude a également reporté une baisse de C_{max} de lévonorgestrel total d'environ 50% entre les femmes obèses et les femmes avec un IMC normal, alors que le doublement de dose (3 mg) chez les femmes obèses est apparu fournir des niveaux de concentrations plasmatiques semblables à ceux observés chez les femmes avec un IMC normal ayant reçu 1,5 mg de lévonorgestrel (Edelman et al., 2016). La pertinence clinique de ces données n'est pas clarifiée.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Les données non-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 de ce Résumé des Caractéristiques du Produit.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, poloxamère 188, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC/PVDC/aluminium).

Chaque boîte contient 1 comprimé sous plaquette.

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

ZENTIVA FRANCE

35 RUE DU VAL DE MARNE
75013 PARIS

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

- 34009 300 852 9 5 : 1 comprimé sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

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.