

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LOVAVULO 20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ethinylestradiol.....	20 microgrammes
Lévonorgestrel.....	100
microgrammes	

Pour un comprimé pelliculé

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 36,56 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé rond, convexe, blanc à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire LOVAVULO doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à LOVAVULO en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie d'administration : voie orale

Posologie

Comment prendre LOVAVULO

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 une hémorragie de privation se produit habituellement. Ce saignement débutera généralement le 2^{ème} ou le 3^{ème} jour après la prise du dernier comprimé et ne sera peut-être pas terminé avant de commencer la plaquette suivante.

Comment commencer la prise de LOVAVULO

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

Le premier comprimé doit être pris le 1^{er} 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 2^{ème} et le 5^{ème} jour

mais, pendant le premier cycle, l'utilisation simultanée d'une méthode de contraception non-hormonale complémentaire (par exemple un préservatif) sera recommandée pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.

Relais d'un autre contraceptif hormonal du type combiné (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou dispositif transdermique (patch))

La femme doit commencer à prendre LOVAVULO le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du COC précédent ou au plus tard le jour suivant la période habituelle sans comprimé ou le jour suivant le dernier comprimé de placebo du COC précédent.

Dans le cas de l'anneau vaginal ou du dispositif transdermique, la femme doit commencer LOVAVULO le jour de retrait et au plus tard le jour prévu pour l'application du nouveau dispositif ou du nouvel anneau.

Relais d'une contraception progestative seule (pilule microdosée, forme injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif

Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et LOVAVULO devra être débuté le lendemain de l'arrêt.

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

Après une interruption de grossesse du premier trimestre

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

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 28 jours après un accouchement chez la femme non-allaitante ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Il est également recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels 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.

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

Durée d'administration :

LOVAVULO peut être utilisé comme méthode contraceptive hormonale aussi longtemps que la contraception est désirée, et que les bénéfices de cette contraception demeurent supérieurs aux risques sur la santé (pour plus d'information sur le suivi médical se référer à la rubrique 4.4).

Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés

LOVAVULO contient les 2 hormones en faibles doses. En conséquence la marge d'efficacité contraceptive est faible en cas d'oubli.

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 restants 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.

Si un saignement de privation ne se produit pas après un oubli, une grossesse doit être exclue avant de commencer une nouvelle plaquette.

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 sont oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.

Semaine 3

Le risque d'efficacité réduite 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 spotting (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'hémorragies de privation pendant la première période normale sans comprimé, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée.

Précautions 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 ou une diarrhée sévère 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. « Conduire 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.

Comment retarder ou avancer les règles

Pour retarder les règles, la femme doit continuer avec la plaquette de LOVAVULO suivante après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette actuelle, sans respecter la période sans comprimé. Les règles peuvent être retardées jusqu'à la fin de la seconde plaquette si nécessaire. Pendant cette période, des métrorragies ou des spottings peuvent se produire. LOVAVULO peut ensuite être repris de façon régulière après la période habituelle de 7 jours sans comprimés.

Il est possible de décaler la survenue des règles à un autre jour de la semaine en raccourcissant la durée de l'intervalle libre du nombre de jours nécessaire.

Comme pour un retard de règles, plus l'intervalle entre deux plaquettes est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et de survenue de métrorragies ou de spottings lors de la prise des comprimés de la plaquette suivante est important.

4.3. Contre-indications

Les contraceptifs oraux de type combiné (COC) ne doivent pas être utilisés dans les conditions 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 (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] 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 Prédilection 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), valvulopathie et arythmie thrombogène,

o Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux tels que migraine avec aura

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 non contrôlée,

§ dyslipoprotéinémie sévère,

§ tabagisme (voir rubrique 4.4).

- Antécédents ou pancréatite existante si elle est 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 ;
- Aménorrhée non diagnostiquée ;
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;

LOVAVULO est contre-indiqué en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments contenant les associations ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir, glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Raisons devant conduire à l'arrêt immédiat de la prise de LOVAVULO (voir rubrique 4.3) :

- grossesse ou suspicion de grossesse,
- symptômes initiaux d'une inflammation des veines ou possible thrombose (incluant une thrombose rétinienne), embolie ou infarctus du myocarde (voir « Mises en garde » ci-dessous),
- tension artérielle constamment supérieure à 140/90 mmHg. La reprise de l'administration des COC peut être envisagée dès la normalisation des chiffres tensionnels sous traitement

antihypertenseur,

- intervention chirurgicales programmées dans les 4 semaines et/ou période d'immobilisation (ex : à la suite d'un accident). La reprise du traitement ne doit pas être effectuée moins de 2 semaines après la reprise de la mobilité.
- apparition ou aggravation de migraine,
- si des céphalées apparaissent anormalement souvent, continuellement ou fortement, ou si un symptôme neurologique focalisé apparaît (signe précurseur d'un accident vasculaire cérébral),
- douleur abdominale sévère, augmentation de la taille du foie ou symptômes de saignement intra-abdominal (signes possibles d'une tumeur hépatique),
- apparition de jaunisse, d'une hépatite, d'un prurit généralisé, cholestase, valeurs hépatiques anormales. Les hormones stéroïdiennes sont métabolisées de façon moindre chez les patients avec une fonction hépatique affectée.
- déséquilibre d'un diabète,
- apparition ou réapparition de porphyrie.

Facteurs de risques qui méritent une attention particulière :

- tabagisme,
- femme de plus de 35 ans (voir « Mises en garde » ci-dessous).

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 LOVAVULO doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation ou de première apparition de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, il sera recommandé aux femmes de contacter leur médecin qui décidera si l'utilisation de LOVAVULO doit être interrompue.

Risque thromboembolique veineux (TEV)

L'utilisation de tout contraceptif oral combiné (COC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation. Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. L'augmentation du risque thromboembolique est plus élevée pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif oral combiné.

La décision d'utiliser un produit autre que celui présentant le risque de TEV le plus faible ne doit être prise qu'après une discussion avec la femme pour s'assurer qu'elle comprend :

- le risque de TEV avec LOVAVULO,
- l'influence de ses facteurs de risque actuels sur le risque de TEV,
- le fait que son risque de TEV est le plus élevé au cours de la première année d'utilisation de LOVAVULO.

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.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétinienes.

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).

LOVAVULO 20 microgrammes/ 100 microgrammes, comprimé pelliculé est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement ? dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/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 l'utilisation du dispositif transdermique/de la pilule/de l'anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si LOVAVULO 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
Durant les 4 premières semaines suivant un accouchement ou une fausse couche pendant le 2 ^{ème} trimestre	Voir aussi rubrique 4.2

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 inexplicée 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). LOVAVULO 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 bénéfique/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Âge	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Tumeurs

Col de l'utérus

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

Sein

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

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 COC 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 tendances à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Foie

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez les utilisatrices de COC.

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 COC plus fortement dosés (50 µg éthynylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les COC plus faiblement dosés.

Autres pathologies

Hypertriglycémie

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

Hypertension artérielle

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous COC mais elle était rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate du COC 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 COC doit faire interrompre celui-ci. Le COC pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

Dépressions

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.

Angioedème

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'un angioedème héréditaire ou acquis.

Troubles de la fonction hépatique

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

Chloasma

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous COC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.

Autres informations

Les COC 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 COC 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 COC.

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

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des COC, bien que la responsabilité des COC 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.

Informations importantes sur les excipients de LOVAVULO

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Examen médical/ consultation médicale

Avant l'instauration ou la reprise de LOVAVULO, il sera nécessaire d'obtenir un historique médical complet (y compris les antécédents familiaux) et d'écarter toute grossesse éventuelle. Il sera également nécessaire de mesurer la pression artérielle et de pratiquer un examen médical complet, en tenant compte des contre-indications (voir rubrique 4.3) et des mises en garde (voir rubrique 4.4).

La femme sera également informée de la nécessité de lire attentivement la notice et de respecter scrupuleusement les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens pratiqués tiendront compte des recommandations médicales établies et seront adaptées à chaque patiente.

La patiente sera informée que les COC ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles (MST).

Diminution de l'efficacité

L'efficacité des COC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux, (voir rubrique 4.2) ou de prise concomitante d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Si les COC et du millepertuis sont pris de façon concomitante, une méthode contraceptive non hormonale complémentaire est recommandée (voir rubrique 4.5)

Troubles du cycle

Des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) peuvent survenir sous COC en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles. Des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) au cours des six premiers mois d'utilisation ont été signalés chez plus de 50 % des femmes utilisant des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.

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.

Si ces deux situations ont été exclues, LOVAVULO peut être repris ou la femme peut passer à une autre contraception. Si le COC n'est pas pris régulièrement ou est pris en association avec d'autres médicaments, un saignement peut se produire pendant le cycle et indiquer une moindre efficacité contraceptive (voir rubriques 4.2 et 4.5). Chez certaines femmes, les hémorragies de

privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si le COC a été pris tel que décrit dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si le COC n'a pas été pris correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre le COC.

Le retour à un cycle normal peut prendre plus de temps après l'interruption d'une contraception hormonale. Chez certaines femmes, une aménorrhée (avec une possible anovulation) ou une oligoménorrhée peut se produire, particulièrement si ces troubles du cycle se produisaient avant.

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

Remarque: Les informations des médicaments concomitants doit être consulté pour identifier les interactions potentielles.

Effets d'autres médicaments sur LOVAVULO

Les interactions peuvent se produire avec des médicaments qui induisent les enzymes microsomales pouvant entraîner une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et conduire à la survenue de saignements et/ ou à l'échec de la contraception.

Prise en charge

L'induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique est maximale généralement quelques semaines après le début de la prise. Après la cessation de la thérapie médicamenteuse, l'induction enzymatique peut être maintenue pendant environ 4 semaines.

Traitement à court terme

Les femmes traitées avec des médicaments inducteurs enzymatiques doivent utiliser temporairement une méthode barrière ou une autre méthode de contraception en plus du COC. La méthode barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement médicamenteux concomitant et pendant 28 jours après son arrêt. Si le traitement médicamenteux va au-delà de la fin des comprimés dans la boîte de COC, la prochaine boîte de COC doit être démarrée juste après la précédente sans l'intervalle habituel sans comprimé.

Le traitement à long terme

Chez les femmes ayant un traitement à long terme avec des substances actives inductrices enzymatiques au niveau hépatiques, une autre méthode de contraception fiable non hormonale est recommandée.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance du COC (efficacité diminuée du COC par induction enzymatique), e.g .:

Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, la rifampicine et le VIH médicaments ritonavir, névirapine et l'efavirenz et peut-être aussi felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et des produits à base de plantes millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Les produits contenant du millepertuis ne doivent pas être utilisés en même temps que LOVAVULO car ils peuvent en réduire l'efficacité contraceptive. Des saignements intermenstruels et des grossesses non désirées ont été rapportées. L'effet d'induction enzymatique peut se prolonger jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du millepertuis.

Les substances ayant des effets variables sur la clairance du COC:

En cas de co-administration avec les COC, de nombreuses combinaisons d'inhibiteurs de la protéase du VIH et des inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidiques, y compris des combinaisons avec des inhibiteurs de VHC peuvent augmenter ou diminuer les concentrations

plasmatiques d'estrogènes ou progestatifs. L'effet net de ces changements peut être cliniquement pertinent dans certains cas.

Par conséquent, les informations de prescription de médicaments concomitants VIH / VHC doit être consulté pour identifier les interactions potentielles et les recommandations connexes. En cas de doute, une méthode contraceptive de barrière supplémentaire devrait être utilisée par les femmes sur les inhibiteurs de la protéase ou les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Les substances actives suivantes peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des hormones contenues dans LOVAVULO (inhibiteurs enzymatiques) :

- les substances actives qui impactent l'absorption d'éthinylestradiol au niveau de la paroi de l'estomac ou de l'intestin telles que l'acide ascorbique ou le paracétamol
- atorvastatine (augmente de 20% l'aire sous la courbe de l'éthinylestradiol)
- les substances qui inhibent les enzymes microsomaux du foie (inhibiteurs forts ou modérés du cytochrome 3A4 tels que les agents antifongiques dérivés de l'imidazole (itraconazole, voriconazole, fluconazole), vérapamil, macrolides (clarithromycine, érythromycine, troléandomycine), diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les taux plasmatiques d'estrogènes ou de progestérone.

Substances diminuant la clairance de la COC (inhibiteurs d'enzymes):

La pertinence clinique des interactions potentielles avec les inhibiteurs de l'enzyme reste inconnue.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'estrogène ou de la progestérone, ou les deux.

On a montré que des doses d'étoricoxib de 60 à 120 mg / jour peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de l'éthinylestradiol respectivement de 1,4 à 1,6 fois, lorsqu'il est pris en association avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol.

Interaction pharmacodynamique

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/paritaprévir/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 glécaprévir/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 femmes utilisant LOVAVULO doivent adopter une autre méthode contraceptive (par ex, contraception uniquement progestative ou méthodes non-hormonales) avant de commencer le traitement avec ces médicaments. LOVAVULO peut être repris 2 semaines après l'arrêt de ces médicaments.

Effets de LOVAVULO sur d'autres médicaments

La troléandomycine peut augmenter le risque de cholestase hépatique si elle est administrée en même temps que les COC.

Les COC peuvent affecter le métabolisme de certaines autres substances actives. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent soit augmenter (par exemple la ciclosporine) ou une diminution (par exemple la lamotrigine).

LOVAVULO peut modifier le métabolisme de d'autres substances :

- par inhibition des enzymes microsomaux hépatiques ce qui se traduit par une élévation des concentrations des substances actives telles que le diazépam (et d'autres benzodiazépines), la cyclosporine, la théophylline, la mélatonine, la tizanidine et les glucocorticoïdes.
- par l'induction de mécanisme de glucuronidation conduisant à des baisses de taux plasmatiques par exemple du clofibrate, de la morphine, du lorazépam (et de d'autres benzodiazépines) et de la lamotrigine.

In vitro l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible de CYP 2C19, CYP 1A1 et 1A2 ainsi qu'un mécanisme inhibiteur à base de CYP3A4 / 5, CYP 2C8 et CYP 2J2. Dans les essais cliniques, l'utilisation d'un contraceptif contenant de l'éthinylestradiol hormonal n'a pas conduit à une augmentation ou ni à une légère augmentation, dans les niveaux plasmatiques des substrats du CYP3A4 (de exemple le midazolam) tandis que les niveaux plasmatiques des substrats du CYP1A2 ont pu être légèrement augmenté (par exemple la théophylline) ou modérément (par exemple, la tizanidine).

Les besoins en insuline et en d'autres antidiabétiques oraux peuvent être modifiés à la suite de la modification de la tolérance au glucose.

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 glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, 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 LOVAVULO 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. LOVAVULO peut être repris 2 semaines après l'arrêt de ces médicaments.

Analyses biologiques

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, y compris les paramètres biochimiques du foie, de la thyroïde, des glandes surrénales et de la fonction rénale, les taux plasmatiques de protéines (porteuses), par exemple corticostéroïde-binding globulin et des fractions lipides / lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des hydrates de carbone et des paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans la plage normale du laboratoire.

La nature et l'importance de l'effet sont partiellement dépendantes des doses d'hormones utilisées.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

LOVAVULO n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse pendant la prise de LOVAVULO, son utilisation devra être immédiatement interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de mères ayant utilisé un COC avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé si un COC a été pris par erreur au cours de la grossesse.

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

Les données disponibles concernant l'utilisation de LOVAVULO au cours de la grossesse sont trop peu nombreuses pour permettre de conclure à d'éventuels effets néfastes de LOVAVULO sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Aucune donnée épidémiologique ne permet à ce jour de conclure.

Une augmentation du risque de TEV pendant le post-partum est à prendre en considération lors de la reprise de LOVAVULO (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

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

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

Il n'a pas été observé d'effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines chez les utilisatrices de COC.

4.8. Effets indésirables

Description de certains effets indésirables particuliers

L'administration de contraceptifs oraux combinés peut augmenter les risques :

- d'événements thrombotiques et thrombo-emboliques artériels et veineux, (p. ex : thromboses veineuses, embolies pulmonaires, accidents vasculaires cérébraux [ischémiques, hémorragiques, ischémiques transitoires], infarctus du myocarde)
- de tumeurs hépatiques bénignes (p. ex : hyperplasie nodulaire, adénome hépatique)
- de néoplasie intraépithéliale et de carcinome du col de l'utérus
- de cancer du sein

Voir rubrique 4.4 pour plus d'informations.

Les effets indésirables les plus fréquents (? 1/10) associés à l'utilisation de LOVAVULO sont les céphalées (y compris les migraines), les spotting et les saignements intermenstruels.

De plus, les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de contraceptifs oraux combinés contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel .

Les fréquences sont définies de la façon suivante :

Très fréquents ? 1/10

Fréquents ? 1/100 - < 1/10

Peu fréquents ? 1/1 000 - < 1/100

Rares ? 1/10 000 - < 1/1 000

Très rares < 1/10 000

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

Systèmes	Fréquence des réactions indésirables			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations		Vaginite, incluant une candidose vaginale		
Affections du système immunitaire				Réactions allergiques, angio-œdème, réactions anaphylactiques/anaphylactoides sévères avec symptômes respiratoires et circulatoires
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Modification de l'appétit (augmentation ou diminution), intolérance au glucose	
Affections psychiatriques		Modification de l'humeur, incluant la dépression, modifications de la libido		
Affections du système nerveux	Céphalées (y compris migraines)	Nervosité, somnolence, vertiges		
Affections oculaires				Intolérance aux lentilles de contact
Affections gastro-intestinales		Nausées, vomissements, douleur abdominale	Crampes abdominales, flatulence, diarrhées	

Systèmes	Fréquence des réactions indésirables			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hépatobiliaires				Ictère cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné	Exanthème, chloasma, hirsutisme, alopecie, urticaire	Erythème noueux, érythème multiforme
Affections des organes de reproduction et du sein	Spotting (gouttes ou tâches de sang), métrorragies	Douleur mammaire, hypersensibilité mammaire, , sécrétion des glandes mammaires, dysménorrhée, modification du flux menstruel, modifications au niveau du col de l'utérus et des sécrétions cervicales, aménorrhée	Hypertrophie mammaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Rétention hydrique/ ?dème		

Systèmes	Fréquence des réactions indésirables			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Investigations		Modification du poids (augmentation ou diminution)	Hypertension artérielle, modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycémie	Diminution du taux sérique d'acide folique (le taux sérique d'acide folique peut être diminué par les COC. En cas de survenue d'une grossesse peu de temps après l'arrêt de la contraception orale, la diminution des taux d'acide folique sériques pourront relever d'une importance clinique)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				
Affections vasculaires				Thrombo-embolie veineuse, thrombo-embolie artérielle

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

- inflammation du nerf optique (peut conduire à une perte partielle ou complète de vision),
- exacerbation des varices,
- pancréatite en cas d'hypertriglycémie co-existante sévère,
- colite ischémique,
- lésions hépatiques (par exemple hépatite, dysfonctionnement hépatique),

- 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 colite ulcéreuse).
- endométriose, fibrome utérin
- épilepsie

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.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucun effet secondaire grave lié à un surdosage n'a été signalé. Les symptômes d'un surdosage de contraceptifs oraux peuvent être les suivants : nausées, vomissements, hypersensibilité mammaire, sensation vertigineuse, douleur à l'estomac, endormissement/fatigue ; des saignements vaginaux peuvent survenir chez les femmes et 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 ?strogènes en associations fixes, code ATC : G03AA07.

Des essais cliniques ont été réalisés chez un total de 2 498 femmes âgées de 18 à 40 ans. L'indice de Pearl calculé sur la base de ces essais était d'environ 0,69 (intervalle de confiance à

95 % : 0,30 ? 1,36) sur un total de 15 026 cycles.

Mécanisme d'action

L'effet contraceptif de LOVAVULO repose sur l'interaction de différents facteurs, les plus importants étant l'inhibition de l'ovulation et les modifications de l'endomètre.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Lévonorgestrel

Absorption

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

Distribution

Les concentrations sériques du lévonorgestrel diminuent en deux phases. La phase terminale se caractérise par une demi-vie d'environ 25 heures.

Dans le sérum, le lévonorgestrel se lie à l'albumine et à la protéine SHBG (protéine porteuse des hormones stéroïdes sexuelles). Seul 1,1 % de la substance active est sous forme libre, environ 65 % est lié spécifiquement à la SHBG et environ 35 % non spécifiquement à l'albumine.

L'augmentation du taux de protéine SHBG induite par l'éthinylestradiol influence la distribution relative du lévonorgestrel en différentes fractions protéiques. Cette augmentation du taux de la protéine porteuse conduit à une augmentation de la fraction liée à la SHBG et 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.

Métabolisme

Le lévonorgestrel est métabolisé 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 non métabolisé 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.

Élimination

Le lévonorgestrel et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines (40 à 68 %), 16 % à 48 % environ étant éliminés dans les selles.

État d'équilibre

Lors de l'administration continue de LOVAVULO, 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'estradiol. 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 taux plasmatiques maximum d'environ 50 pg/mL sont atteints 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 %.

Distribution

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

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

Métabolisme

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

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 LOVAVULO, 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 profils de toxicité de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel sont bien connus. En raison des différences marquées entre l'homme et les espèces animales utilisées, la valeur prédictive des résultats obtenus est limitée.

Chez l'animal de laboratoire, l'éthinylestradiol a montré un effet embryoléthale à des doses relativement faibles, des malformations de l'appareil urogénital et une féminisation des fœtus mâles ont été observées. Le lévonorgestrel s'est révélé embryoléthale au cours des expériences chez l'animal et, à fortes doses, un effet virilisant chez les foetus femelles a été observé. Les études toxicologiques de la reproduction chez le rat, la souris et le lapin n'ont démontré aucun effet tératogène.

Les résultats précliniques d'études conventionnelles de toxicité à dose répétée, de génotoxicité et de carcinogénicité n'ont montré aucun risque particulier de l'éthinylestradiol ou du lévonorgestrel pour l'Homme, à l'exception de ceux déjà décrits dans les autres sections du résumé des caractéristiques du produit.

Cependant, il faut tenir compte du fait que les hormones stéroïdiennes favorisent la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau:

Lactose monohydraté,

Amidon de maïs

Gélatine

Stéarate de magnésium

Pelliculage:

Hypromellose (3cps)

Macrogol 4000

Dioxyde de titane (E171)

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 pelliculés sous plaquettes (Aluminium-PVC/PVDC ou Aluminium PP/COC/PP) avec calendrier.

Taille des conditionnements:

Boîte de 1 plaquette de 21 comprimés pelliculés

Boîte de 3 plaquettes de 21 comprimés pelliculés

Boîte de 6 plaquettes de 21 comprimés pelliculés

Boîte de 13 plaquettes de 21 comprimés pelliculés

Boîte de 100 plaquettes de 21 comprimés pelliculés

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

LABORATOIRES MAJORELLE

12 RUE DE BERRI

75008 PARIS

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

- 34009 391 023 4 4 : 21 comprimés pelliculés sous plaquette (Aluminium-PVC/PVDC) avec calendrier: boîte de 1 plaquette.
- 34009 391 080 8 7 : 21 comprimés pelliculés sous plaquette (Aluminium-PVC/PVDC) avec calendrier: boîte de 3 plaquettes.
- 34009 577 344 5 9 : 21 comprimés pelliculés sous plaquette (Aluminium-PVC/PVDC) avec calendrier: boîte de 6 plaquettes.
- 34009 577 345 1 0 : 21 comprimés pelliculés sous plaquette (Aluminium-PVC/PVDC) avec calendrier: boîte de 13 plaquettes.
- 34009 577 346 8 8 : 21 comprimés pelliculés sous plaquette (Aluminium-PVC/PVDC) avec calendrier: boîte de 100 plaquettes.
- 34009 391 111 0 0 : 21 comprimés pelliculés sous plaquette (Aluminium PP/COC/PP) avec calendrier: boîte de 1 plaquette.
- 34009 391 126 8 8 : 21 comprimés pelliculés sous plaquette (Aluminium PP/COC/PP) avec calendrier: boîte de 3 plaquettes.
- 34009 577 347 4 9 : 21 comprimés pelliculés sous plaquette (Aluminium PP/COC/PP) avec calendrier: boîte de 6 plaquettes.
- 34009 577 348 0 0 : 21 comprimés pelliculés sous plaquette (Aluminium PP/COC/PP) avec calendrier: boîte de 13 plaquettes.
- 34009 577 349 7 8 : 21 comprimés pelliculés sous plaquette (Aluminium PP/COC/PP) avec calendrier: boîte de 100 plaquettes.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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

Médicament soumis à prescription médicale.

