



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 juin 2015

NORLEVO 1,5 mg, comprimé

B/1 (CIP : 34009 364 137 2 6)

Laboratoire HRA PHARMA

DCI	lévonorgestrel
Code ATC (2013)	G03AC03 (contraceptif hormonal à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Contraception d'urgence dans un délai de 72 heures après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	19/04/2004 (procédure de reconnaissance mutuelle) Rectificatifs le 28/06/2011 : une mise en garde a été ajoutée pour les femmes ayant des facteurs de risques thromboemboliques préexistants, et en particulier des antécédents personnels ou familiaux suggérant une thrombophilie.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	NORLEVO a un statut de prescription médicale facultative. De plus, NORLEVO bénéficie d'un statut particulier : depuis le Décret n° 2002-39 du 9 janvier 2002, il peut être délivré de façon anonyme et gratuite en officine de ville aux mineures (JO du 10 janvier 2002). En outre, NORLEVO peut être administré par les infirmières scolaires aux élèves des établissements d'enseignement du second degré selon un protocole détaillé dans le Décret n° 2001-258 du 27 mars 2001 (JO du 28 mars 2001).
Classement ATC	G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03A : Contraceptifs hormonaux à usage systémique G03AC : Progestatifs G03AC03 : Lévonorgestrel

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 28/10/2009 (JO du 20/11/2009).

Dans son dernier avis de renouvellement du 08/07/2009, la Commission a considéré que le SMR de NORVELO restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Contraception d'urgence dans un délai de 72 heures après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{1,2,3,4}.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 17/04/08 au 16/04/11).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les sections « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » « Fertilité, grossesse et allaitement » « Effets indésirables » et « Propriétés pharmacodynamiques ». Elles précisent notamment que :

- Des cas d'événements thromboemboliques ont été rapportés avec la prise de Norlevo. La possibilité d'une survenue d'un événement thromboembolique doit être prise en compte chez les femmes ayant d'autres facteurs de risque thromboembolique préexistants, et en particulier des antécédents personnels ou familiaux suggérant une thrombophilie.
- L'utilisation concomitante de Norlevo et de médicaments contenant de l'ulipristal acétate n'est pas recommandée.
- 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.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), NORLEVO a fait l'objet de 36 117 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la contraception d'urgence et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{5,6,7,8,9,10}.

¹ Noé G, Croxatto HB, Salvatierra AM, Reyes V, Villarroel C, Muñoz C, Morales G, Retamales A. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception*. 2011 ; 84.

² Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, Sogor L, Blithe DL, Scherrer B, Mathe H, Jaspert A, Ulmann A, Gainer E. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet*. 2010 ; 375 : 555-561 Feb 13;375

³ Choi DS, Kim M, Hwang KJ, Lee KM, Kong TW. Effectiveness of emergency contraception in women after sexual assault. *Clin Exp Reprod Med*. 2013 ;.40 :126-30.

⁴ Piaggio G, Kapp N, von Hertzen H. Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trials. *Contraception*. 2011; 84:35-9.

⁵ Committee on adolescence-American Academy of Pediatrics-Policy statement - Emergency Contraception. *Pediatrics*. 2012; 130: 1174 -82

⁶ HAS - Fiche mémo - Contraception d'urgence : dispensation en officine - Décembre 2013

⁷ HAS - Fiche Mémo - Contraception d'urgence - Décembre 2013

⁸ HAS - Recommandations en santé publique-Contraception d'urgence : prescription et délivrance à l'avance - Avril 2013

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 08/07/2009, la place de NORLEVO dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 08/07/2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'accès à une contraception adaptée pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours est un objectif de santé publique.
- ▶ NORLEVO entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives contraceptives

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NORLEVO reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65%**

▶ **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁹ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information/Contraception-d'urgence-hormonale> - rapport bénéfice-risque jugé favorable par la Commission européenne quel que soit le poids de la femme.08/10/2014

¹⁰ Levonorgestrel and ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight. EMA/440549/2014

Les rectificatifs survenus depuis la dernière évaluation par la CT sont présentés dans le tableau ci-dessous :

RCP en vigueur en avril 2009	RCP en vigueur en ami 2015
4.2 Posologie et mode d'administration	
<p>Le traitement nécessite la prise d'un comprimé. L'efficacité du traitement est d'autant plus grande qu'il est mis en route rapidement après le rapport non protégé. C'est pourquoi le comprimé doit être pris le plus tôt possible, si possible dans les 12 heures après le rapport sexuel non protégé, et dans les 72 heures (3 jours) au plus tard après le rapport.</p> <p>NORLEVO peut être pris à n'importe quelle période du cycle.</p> <p>En cas de vomissements survenant dans les trois heures suivant la prise du comprimé, un autre comprimé doit être pris immédiatement.</p> <p>Après utilisation de la contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser un moyen contraceptif local (préservatif, spermicide, cape cervicale) jusqu'au retour des règles suivantes. L'utilisation de NORLEVO ne contre-indique pas la poursuite d'une contraception hormonale régulière.</p>	<p>Le traitement nécessite la prise d'un comprimé. L'efficacité du traitement est d'autant plus grande qu'il est mis en route rapidement après le rapport non protégé. C'est pourquoi le comprimé doit être pris le plus tôt possible, si possible dans les 12 heures après le rapport sexuel non protégé, et dans les 72 heures (3 jours) au plus tard après le rapport.</p> <p>Norlevo peut être pris à n'importe quelle période du cycle.</p> <p>En cas de vomissements survenant dans les trois heures suivant la prise du comprimé, un autre comprimé doit être pris immédiatement.</p> <p>Après utilisation de la contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser un moyen contraceptif local (préservatif, spermicide, cape cervicale) jusqu'au retour des règles suivantes. L'utilisation de Norlevo ne contre-indique pas la poursuite d'une contraception hormonale régulière.</p>
4.3 Contre-indications	
Hypersensibilité au lévonorgestrel ou à l'un des excipients.	Hypersensibilité au lévonorgestrel ou à l'un des excipients.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>La contraception d'urgence est une méthode occasionnelle; elle ne doit en aucun cas se substituer à une contraception régulière.</p> <p>Cette méthode ne permet pas d'éviter une grossesse dans tous les cas, surtout si la date du rapport non protégé est incertaine. En cas de doute (plus de cinq jours de retard de règles ou saignements anormaux à la date prévue des règles, symptômes de grossesse), il est impératif de vérifier l'absence de grossesse par un test de grossesse.</p> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>La contraception d'urgence est une méthode occasionnelle; elle ne doit en aucun cas se substituer à une contraception régulière.</p> <p>Cette méthode ne permet pas d'éviter une grossesse dans tous les cas, surtout si la date du rapport non protégé est incertaine. Des données limitées et non concluantes suggèrent que Norlevo 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. En cas de doute (plus de cinq jours de retard de règles ou saignements anormaux à la date prévue des règles, symptômes de grossesse), il est impératif de vérifier l'absence de grossesse par un test de grossesse.</p> </div>

RCP en vigueur en avril 2009	RCP en vigueur en mai 2015
<p>Si la femme a déjà eu un premier rapport sexuel non protégé dans le même cycle qui date de plus de 72 heures, une fécondation liée à ce premier rapport sexuel est possible. Le traitement par Norlevo suivant un deuxième rapport sexuel pourrait être alors inefficace pour prévenir une grossesse.</p> <p>En cas de survenue d'une grossesse après la prise de Norlevo, la possibilité d'une grossesse ectopique devra être envisagée. Le risque absolu de grossesse ectopique est faible car Norlevo empêche l'ovulation et la fécondation. La grossesse ectopique peut continuer malgré l'apparition de saignements utérins. En conséquence, Norlevo est déconseillé chez les femmes présentant un risque de grossesse ectopique (antécédents de salpingite ou de grossesse extra-utérine).</p> <p>Norlevo n'est pas recommandé en cas d'atteinte hépatique sévère. Les syndromes de malabsorption sévère, par exemple une maladie de Crohn, peuvent diminuer l'efficacité de Norlevo.</p> <p>Après la prise de Norlevo, les règles sont habituellement normales en abondance et surviennent en général à la date prévue, mais il existe parfois une avance ou un retard de quelques jours. Il est recommandé de consulter un médecin pour mettre en route ou réadapter une contraception régulière. Dans le cas où les règles ne surviendraient pas à la fin de la plaquette de contraceptif oral suivant la prise de Norlevo, il faut éliminer la possibilité d'une grossesse.</p> <p>Il n'est pas recommandé d'utiliser plusieurs fois Norlevo au cours d'un même cycle menstruel en raison du taux élevé d'hormones et de la possibilité de perturbations importantes du cycle menstruel. On conseillera à la femme ayant recours à l'utilisation répétée de la contraception d'urgence, de choisir une méthode contraceptive à long terme.</p>	<p>Si la femme a déjà eu un premier rapport sexuel non protégé dans le même cycle qui date de plus de 72 heures, une fécondation liée à ce premier rapport sexuel est possible. Le traitement par Norlevo suivant un deuxième rapport sexuel pourrait être alors inefficace pour prévenir une grossesse.</p> <p>En cas de survenue d'une grossesse, après la prise de Norlevo la possibilité d'une grossesse ectopique devra être envisagée. Le risque absolu de grossesse ectopique est faible car Norlevo empêche l'ovulation et la fécondation. La grossesse ectopique peut continuer malgré l'apparition de saignements utérins. En conséquence, Norlevo est déconseillé chez les femmes présentant un risque de grossesse ectopique (antécédents de salpingite ou de grossesse extra-utérine).</p> <p>Norlevo n'est pas recommandé en cas d'atteinte hépatique sévère. Les syndromes de malabsorption sévère, par exemple une maladie de Crohn, peuvent diminuer l'efficacité de Norlevo.</p> <p>Des cas d'événements thromboemboliques ont été rapportés avec la prise de Norlevo. La possibilité d'une survenue d'un événement thromboembolique doit être prise en compte chez les femmes ayant d'autres facteurs de risque thromboemboliques préexistants, et en particulier des antécédents personnels ou familiaux suggérant une thrombophilie.</p> <p>Après la prise de Norlevo 1,5 mg, les règles sont habituellement normales en abondance et surviennent en général à la date prévue, mais il existe parfois une avance ou un retard de quelques jours. Il est recommandé de consulter un médecin pour mettre en route ou réadapter une contraception régulière. Dans le cas où les règles ne surviendraient pas à la fin de la plaquette de contraceptif oral suivant la prise de Norlevo, il faut éliminer la possibilité d'une grossesse.</p> <p>Il n'est pas recommandé d'utiliser plusieurs fois Norlevo au cours d'un même cycle menstruel en raison du taux élevé d'hormones et de la possibilité de perturbations importantes du cycle menstruel. On conseillera à la femme ayant recours à l'utilisation répétée de la contraception d'urgence, de choisir une méthode contraceptive à long terme.</p>

RCP en vigueur en avril 2009	RCP en vigueur en ami 2015
<p>L'utilisation de la contraception d'urgence ne dispense pas des précautions à prendre contre les maladies sexuellement transmissibles.</p> <p><i>Ce médicament contient du lactose monohydraté. Les patientes ayant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou une malabsorption en glucose galactose, ne devraient pas prendre ce médicament.</i></p>	<p>L'utilisation de la contraception d'urgence ne dispense pas des précautions à prendre contre les maladies sexuellement transmissibles.</p> <p><i>L'utilisation concomitante de Norlevo et de médicaments contenant de l'ulipristal acétate n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).</i></p> <p><i>Ce médicament contient du lactose monohydraté. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.</i></p>
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	
<p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p><i>Le métabolisme du lévonorgestrel est accéléré par la prise de médicaments inducteurs hépatiques : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine) ; rifabutine ; rifampicine ; griséofulvine ; ritonavir ; Hypericum Perforatum (Millepertuis). L'efficacité de Norlevo peut être diminuée en cas de prise simultanée de ces substances actives.</i></p>	<p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p><i>Le métabolisme du lévonorgestrel est accéléré par la prise de médicaments inducteurs hépatiques: anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine) ; rifabutine; rifampicine; griséofulvine; ritonavir; Hypericum Perforatum (Millepertuis). L'efficacité de Norlevo peut être diminuée en cas de prise simultanée de ces substances actives.</i></p> <p><i>L'ulipristal acétate est un modulateur du récepteur de la progestérone qui peut interagir avec l'action progestative du lévonorgestrel. L'utilisation concomitante du lévonorgestrel et de médicaments contenant de l'ulipristal acétate n'est pas recommandée.</i></p>
4.6 Fertilité, grossesse et allaitement	
<p><u>Grossesse</u></p> <p><i>Ce médicament n'est pas indiqué en cas de grossesse évolutive (voir rubrique 5.3) et ne peut l'interrompre.</i></p> <p><i>En cas d'échec de cette méthode de contraception avec poursuite de la grossesse, les résultats de nombreuses études épidémiologiques avec les progestatifs permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif.</i></p> <p><i>Dans le cas d'une prise de levonorgestrel supérieure à 1,5 mg, on ne connaît pas les conséquences chez l'enfant.</i></p> <p><u>Allaitement</u></p> <p><i>Le lévonorgestrel est sécrété dans le lait. Il est donc recommandé d'allaiter immédiatement avant de prendre les comprimés de Norlevo et d'éviter d'allaiter pendant au moins 6 heures après la prise de Norlevo.</i></p>	<p><u>Grossesse</u></p> <p><i>Ce médicament ne peut interrompre une grossesse en cours.</i></p> <p><i>En cas d'échec de cette contraception avec poursuite de la grossesse, les résultats d'études épidémiologiques indiquent que les progestatifs n'entraînent pas de risque malformatif chez le fœtus.</i></p> <p><i>En cas de prise de lévonorgestrel supérieure à 1,5 mg, on ne connaît pas les conséquences chez l'enfant.</i></p> <p><u>Allaitement</u></p> <p><i>Le lévonorgestrel est excrété dans le lait. Il est donc recommandé d'allaiter juste avant de prendre le comprimé de Norlevo et de ne pas allaiter pendant au moins 8 heures après la prise de Norlevo.</i></p>

	<p>Fertilité Un retour rapide à la fertilité est probable après la prise de Norlevo en contraception d'urgence; par conséquent, une contraception hormonale régulière doit être poursuivie ou initiée dès que possible après la prise de Norlevo afin de prévenir la survenue ultérieure d'une grossesse. L'expérience clinique ne révèle aucun effet sur la fertilité chez les humains après la prise de Norlevo. De même, les études précliniques ne montrent pas d'effet délétère sur la fertilité chez les animaux (voir rubrique 5.3).</p>																																									
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines																																										
<p>Il n'existe pas d'étude sur les capacités individuelles à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.</p>	<p>Il n'existe pas d'étude sur les capacités individuelles à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.</p> <p>Néanmoins, en cas de fatigue ou vertige, les femmes ne doivent pas conduire ou utiliser des machines.</p>																																									
4.8 Effets indésirables																																										
<p>Le tableau suivant indique la fréquence des effets indésirables rapportés au cours des études cliniques. <i>Tableau 1 — Effets indésirables chez les femmes après prise de 1,5 mg de lévonorgestrel</i></p> <table border="1" data-bbox="190 790 1064 1228"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Effet</th> <th style="text-align: center;">Pourcentage de femmes ayant un effet dans deux études cliniques*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nausées</td> <td style="text-align: center;">14 - 24.3</td> </tr> <tr> <td>Douleurs abdominales basses</td> <td style="text-align: center;">14 - 15.6</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td style="text-align: center;">14⁺</td> </tr> <tr> <td>Céphalées</td> <td style="text-align: center;">10 - 21.3</td> </tr> <tr> <td>Vertiges</td> <td style="text-align: center;">10 - 12.6</td> </tr> <tr> <td>Tension mammaire</td> <td style="text-align: center;">8 - 12.9</td> </tr> <tr> <td>Vomissements</td> <td style="text-align: center;">1 - 7.8</td> </tr> <tr> <td>Règles abondantes</td> <td style="text-align: center;">15.5²</td> </tr> <tr> <td>Diarrhées</td> <td style="text-align: center;">4⁺</td> </tr> <tr> <td>Métrorragies</td> <td style="text-align: center;">34⁺</td> </tr> <tr> <td>Retard de règles</td> <td style="text-align: center;">5 - 19.9³</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Etude 1 (n=544): Contraception, 2002, 66, 269-273 * Etude 2 (n=1359): Lancet, 2002, 360:1803-10 ¹ Non recherché dans Etude 1 ² Non recherché dans Etude 2 ³ Retard de plus de 7 jours.</p>	Effet	Pourcentage de femmes ayant un effet dans deux études cliniques*	Nausées	14 - 24.3	Douleurs abdominales basses	14 - 15.6	Fatigue	14 ⁺	Céphalées	10 - 21.3	Vertiges	10 - 12.6	Tension mammaire	8 - 12.9	Vomissements	1 - 7.8	Règles abondantes	15.5 ²	Diarrhées	4 ⁺	Métrorragies	34 ⁺	Retard de règles	5 - 19.9 ³	<p>Le tableau suivant indique la fréquence des effets indésirables rapportés après la prise de 1,5 mg de lévonorgestrel au cours des études cliniques*.</p> <table border="1" data-bbox="1153 734 2038 1021"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Classe de systèmes d'organes</th> <th colspan="2">Effets indésirables (fréquence)</th> </tr> <tr> <th>Très fréquent (≥ 1/10)</th> <th>Fréquent (≥ 1/100 à 1/10)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Affections du système nerveux</td> <td>Vertiges, Céphalées</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Affections gastro-intestinales</td> <td>Nausées, Douleurs abdominales</td> <td>Diarrhées¹ Vomissements</td> </tr> <tr> <td>Affections des organes de reproduction et du sein</td> <td>Douleurs pelviennes, Tension mammaire, Retard de règles⁴, Règles abondantes², Métrorragies¹</td> <td>Dysménorrhée³</td> </tr> <tr> <td>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td> <td>Fatigue¹</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>* Etude 1 (n=544) : Contraception, 2002, 66, 269-273 * Etude 2 (n=1359) : Lancet, 2002, 360:1803-10 * Etude 3 (n=1117) : Lancet 2010 ; 375/555-62 * Etude 4 (n=840) : Obstetrics and Gynecology 2006 ; 108:1089-1097 ¹ Non rapporté dans l'étude 1 ² Non rapporté dans l'étude 2 ³ Non rapporté dans l'étude 1 ou l'étude 2 ⁴ Retard de plus de 7 jours.</p>	Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables (fréquence)		Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à 1/10)	Affections du système nerveux	Vertiges, Céphalées		Affections gastro-intestinales	Nausées, Douleurs abdominales	Diarrhées ¹ Vomissements	Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs pelviennes, Tension mammaire, Retard de règles ⁴ , Règles abondantes ² , Métrorragies ¹	Dysménorrhée ³	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ¹	
Effet	Pourcentage de femmes ayant un effet dans deux études cliniques*																																									
Nausées	14 - 24.3																																									
Douleurs abdominales basses	14 - 15.6																																									
Fatigue	14 ⁺																																									
Céphalées	10 - 21.3																																									
Vertiges	10 - 12.6																																									
Tension mammaire	8 - 12.9																																									
Vomissements	1 - 7.8																																									
Règles abondantes	15.5 ²																																									
Diarrhées	4 ⁺																																									
Métrorragies	34 ⁺																																									
Retard de règles	5 - 19.9 ³																																									
Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables (fréquence)																																									
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à 1/10)																																								
Affections du système nerveux	Vertiges, Céphalées																																									
Affections gastro-intestinales	Nausées, Douleurs abdominales	Diarrhées ¹ Vomissements																																								
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs pelviennes, Tension mammaire, Retard de règles ⁴ , Règles abondantes ² , Métrorragies ¹	Dysménorrhée ³																																								
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ¹																																									

<p>Ces effets indésirables disparaissent habituellement en 48 heures après la prise de Norlevo. Une tension mammaire, des spotting et des saignements irréguliers sont rapportés chez 30 pour cent des femmes et peuvent se poursuivre jusqu'aux prochaines règles, lesquelles peuvent être retardées.</p> <p>Des réactions d'hypersensibilité cutanées ont été rapportées après la prise de Norlevo.</p>	<p>Ces effets indésirables disparaissent habituellement en 48 heures après prise de Norlevo. Une tension mammaire, des spotting et des saignements irréguliers sont rapportés chez 30 pour cent des femmes et peuvent se poursuivre jusqu'aux prochaines règles, lesquelles peuvent être retardées.</p> <p>Des réactions d'hypersensibilité comme un œdème pharyngé/facial et des réactions cutanées ont été rapportées après la prise de Norlevo.</p> <p>Des cas d'événements thromboemboliques ont été rapportés au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p> <p>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.ansm.sante.fr.</p>
<h4>4.9 Surdosage</h4>	
<p>Il n'a pas été rapporté d'effet grave 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.</p>	<p>Il n'a pas été rapporté d'effet grave 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.</p>
<h4>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</h4>	
<p>Classe pharmacothérapeutique: PROGESTATIFS</p> <p>Code ATC : G03AC03</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique: CONTRACEPTION D'URGENCE.</p> <p>Code ATC: G03AD01</p>
<p>Le mode d'action exact de Norlevo est inconnu. Aux doses utilisées, le lévonorgestrel pourrait bloquer l'ovulation, empêchant la fécondation, si le rapport sexuel a eu lieu dans les heures ou jours précédant l'ovulation, c'est à dire à la période où le risque de fécondation est le plus élevé. Il pourrait également empêcher l'implantation. En revanche, il est inefficace dès lors que le processus d'implantation a commencé. Lors des études cliniques, Norlevo a prévenu la survenue de 85 % des grossesses. L'efficacité semble diminuée en fonction du temps écoulé depuis le rapport non protégé (95 % à 24 h, 85 % entre 24 et 48 h et à 58 % entre 48 et 72 h). L'efficacité après 72 h n'est pas</p>	<p>Le mode d'action principal est de bloquer et/ou de retarder l'ovulation par la suppression du pic de l'hormone lutéinisante (LH). Le lévonorgestrel interfère avec le processus d'ovulation uniquement s'il a été administré avant l'augmentation initiale du taux de LH. Le lévonorgestrel n'a pas d'effet contraceptif d'urgence s'il est administré plus tard au cours du cycle.</p> <p>Lors des études cliniques, la proportion des grossesses évitées après l'utilisation du lévonorgestrel variait entre 52 % (Glasier, 2010) et 85 % (Von Hertzen, 2002). L'efficacité semble diminuer avec le temps écoulé depuis le rapport sexuel.</p>

~~CONNU.~~

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

IMC (kg/m ²)	<u>Insuffisance pondérale</u> 0 – 18,5	Normal 18,5 – 25	<u>Surcharge pondérale</u> 25 – 30	<u>Obèse</u> ≥ 30
N total	64	933	339	212
N de <u>grossesses</u>	1	9	8	11
Taux de <u>grossesses</u>	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

Avec la dose utilisée, le lévonorgestrel n'induit pas de modification significative des facteurs de la coagulation, ni du métabolisme des lipides et des glucides.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques	
<p><i>La biodisponibilité du lévonorgestrel est voisine de 100 %. Dans le plasma, il est fortement lié à la SHBG. Le lévonorgestrel est éliminé par les reins (60-80 %) et par le foie (40-50 %).</i></p> <p>Après administration orale de 1,5 mg de lévonorgestrel, la demi-vie plasmatique du médicament est estimée à 43 heures. La concentration maximale de lévonorgestrel (approximativement 40 nmol/L) est atteinte au bout de 3 heures. Hydroxylé au niveau du foie, le lévonorgestrel est éliminé sous forme glycuconjuguée.</p>	<p>La biodisponibilité du lévonorgestrel est voisine de 100 %. Dans le plasma, il est fortement lié à la SHBG. Le lévonorgestrel est éliminé par les reins (60-80 %) et par le foie (40-50 %).</p> <p>Après administration orale de 1,5 mg de lévonorgestrel, la demi-vie plasmatique du médicament est estimée à 43 heures. La concentration maximale de lévonorgestrel (approximativement 40 nmol/L) est atteinte au bout de 3 heures. Hydroxylé au niveau du foie, le lévonorgestrel est éliminé sous forme glycuconjuguée.</p>
5.3 Données de sécurité précliniques	
<p>Les données précliniques ne suggèrent pas d'autres risques dans l'espèce humaine que ceux indiqués dans les autres sections de ce résumé des caractéristiques produit. Des données chez l'animal ont montré une virilisation des fœtus femelles après administration de levonorgestrel à hautes doses.</p>	<p>Les données précliniques ne suggèrent pas d'autres risques dans l'espèce humaine que ceux indiqués dans les autres sections de ce résumé des caractéristiques produit. Des données chez l'animal ont montré une virilisation des fœtus femelles après administration de lévonorgestrel à hautes doses.</p> <p><i>Une étude préclinique conduite chez les souris n'a montré aucun effet délétère sur la fertilité de la descendance de mères ayant reçu du lévonorgestrel pendant la gestation. Les conséquences d'une exposition au lévonorgestrel sur le développement précoce des pré-embryons avant leur implantation ont été étudiées chez la souris. Deux études ont montré que le lévonorgestrel n'avait aucun effet secondaire sur la fertilisation et sur la croissance <i>in vitro</i> des pré-embryons.</i></p>