

1.2 PRODUCT INFORMATION

1.3.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NORVEL 0.75 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 0.75 mg de lévonorgestrel.

Excipients: chaque comprimé contient lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients,

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé. Comprimé blanc rond biconvexe.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement nécessite la prise **DEUX** 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.

NORVEL peut être pris à n'importe quelle période du cycle.

En cas de vomissements survenant dans les trois heures suivant la prise du comprimé, un autre comprimé doit être pris immédiatement.

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 NORVEL ne contre-indique pas la poursuite d'une contraception hormonale régulière.

Population particulière : si le poids corporel est supérieur ou égal à 75 kg

Lors des études cliniques, l'effet contraceptif était réduit chez les femmes dont le poids était supérieur ou égal à 75 kg et le lévonorgestrel n'était plus efficace chez les femmes dont le poids était supérieur à 80 kg (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au lévonorgestrel ou à l'un des excipients.

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.

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.

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 NORVEL suivant un deuxième rapport sexuel pourrait être alors inefficace pour prévenir une grossesse.

Lors des études cliniques, l'effet contraceptif était réduit chez les femmes dont le poids était supérieur ou égal à 75 kg et le lévonorgestrel n'était plus efficace chez les femmes dont le poids était supérieur à 80 kg (voir rubriques 4.2 et 5.1).

En cas de survenue d'une grossesse après la prise de NORVEL la possibilité d'une grossesse ectopique devra être envisagée. Le risque absolu de grossesse ectopique est faible car NORVEL empêche l'ovulation et la fécondation. La grossesse ectopique peut continuer malgré l'apparition de saignements utérins. En conséquence, NORVEL est déconseillé chez les femmes présentant un risque de grossesse ectopique (antécédents de salpingite ou de grossesse extra-utérine).

NORVEL 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 NORVEL.

Des cas d'événements thromboemboliques ont été rapportés avec la prise de NORVEL. 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.

Après la prise de NORVEL 0.75 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 NORVEL, il faut éliminer la possibilité d'une grossesse.

Il n'est pas recommandé d'utiliser plusieurs fois NORVEL 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.

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

L'utilisation concomitante de NORVEL et de médicaments contenant de l'ulipristal acétate n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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.

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

Associations à prendre en compte

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 NORVEL peut être diminuée en cas de prise simultanée de ces substances actives.

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.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament ne peut interrompre une grossesse en cours.

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.

En cas de prise de lévonorgestrel supérieure à 0.75 mg, on ne connaît pas les conséquences chez l'enfant.

Allaitement

Le lévonorgestrel est excrété dans le lait. Il est donc recommandé d'allaiter juste avant de prendre le comprimé de NORVEL et de ne pas allaiter pendant au moins 8 heures après la prise de NORVEL.

Fertilité

Un retour rapide à la fertilité est probable après la prise de NORVEL en contraception d'urgence; par conséquent, une contraception hormonale régulière doit être poursuivie ou initiée dès que possible après la prise de NORVEL 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 NORVEL. De même, les études précliniques ne montrent pas d'effet délétère sur la fertilité chez les animaux (voir rubrique 5.3).

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

Il n'existe pas d'étude sur les capacités individuelles à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

Néanmoins, en cas de fatigue ou vertige, les femmes ne doivent pas conduire ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Le tableau suivant indique la fréquence des effets indésirables rapportés après la prise de 0.75 mg de lévonorgestrel au cours des études cliniques*.

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 ³ , Règles abondantes ² , Métrorragies ¹	Dysménorrhée ³
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ¹	

* 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.

Ces effets indésirables disparaissent habituellement en 48 heures après la prise de NORVEL. 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.

Des réactions d'hypersensibilité comme un œdème pharyngé/facial et des réactions cutanées ont été rapportées après la prise de NORVEL.

Des cas d'événements thromboemboliques ont été rapportés au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 4.4).

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.

4.9. Surdosage

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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: CONTRACEPTION D'URGENCE.

Code ATC: G03AD01

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.

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.

Lors des études cliniques, l'effet contraceptif était réduit chez les femmes dont le poids était supérieur ou égal à 75 kg et le lévonorgestrel n'était plus efficace chez les femmes dont le poids était supérieur à 80 kg (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Taux de grossesses (IC 95 %) en fonction des catégories de poids

Poids (kg)	< 55	[55-65[	[65-75[	[75-85[	≥ 85
N total	349	608	426	155	193
N de grossesses	3	8	6	10	11
Taux de grossesses	0,9 %	1,3 %	1,4 %	6,4 %	5,7 %
Intervalle de confiance	[0,2-2,5]	[0,6-2,6]	[0,5-3,0]	[3,1-11,5]	[2,9-10,0]

Données poolées à partir des études HRA2914-507 et HRA2914-513 (HRA Pharma, internal data)

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

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 %).

Après administration orale de 1.5 mg de lévonorgestrel, la demi-vie plasmatique du médicament est estimée à 43 heures. La concentration plasmatique 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 glucuroconjuguée.

5.3. Données de sécurité préclinique

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.

Une étude préclinique conduite chez la 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 *in vitro* des pré-embryons.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

lactose anhydre, PVP K-30, croscarmellose sodique, La cellulose microcristalline,

Stéarate de magnésium, Alcool isopropylique. Dichlorure de méthylène, Instacoat universel blanc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium) de 2 comprimé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MEDNEXT BIOTECH LIMITED

Araji No. 1845-46-47, Near Jain Temple,

Iswal, Udaipur-313 011 (INDIA)

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

: 2 comprimé sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

15th/03/2020

10. DOSIMETRIE

Sans objet

11. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

