

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lévonorgestrel.....0,1 mg (100 microgrammes)
Ethinylestradiol0,02 mg (20 microgrammes)

Pour un comprimé enrobé.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient également 30,17 mg de lactose (sous forme de monohydrate) et 19,66 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

Comprimé enrobé rond, biconvexe, blanc.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception orale.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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 un saignement se produira normalement. Ce saignement débutera généralement le 2^{ème} ou le 3^{ème} jour après la prise du dernier comprimé et n'aura peut-être pas fini avant de commencer la plaquette suivante.

Comment commencer la prise de LEELOO

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 barrière mécanique sera recommandée pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.

Relais d'un autre contraceptif hormonal du type combiné (pilule combinée, anneau intravaginal, dispositif transdermique)

La femme doit commencer à prendre LEELOO le jour suivant la période habituelle sans comprimé (ou le jour suivant le retrait de l'anneau intravaginal ou du dispositif transdermique) ou le jour suivant le dernier comprimé de placebo du contraceptif hormonal précédent.

Relais de produits à base de progestogène (pilule progestative ou mini-pilule, injection, implant) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU)

La femme peut remplacer la pilule progestative n'importe quel jour (remplacement de l'implant ou du dispositif intra-utérin le jour de son enlèvement ; remplacement du produit injectable lorsque l'injection

suivante doit être faite). Toutefois, l'utilisation simultanée d'un moyen de contraception non hormonal (barrière mécanique) pendant les 7 premiers jours de l'administration de LEELOO est recommandée.

Après un avortement/fausse-couche au 1^{er} trimestre

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

Après un accouchement ou un avortement/fausse-couche au 2^e trimestre

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

Il sera recommandé à la femme de commencer la prise des comprimés entre 21 et 28 jours après un accouchement ou un avortement au 2^e trimestre. Si elle commence plus tard, il lui sera recommandé d'utiliser simultanément une barrière mécanique pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés. Si elle a déjà eu des rapports sexuels, il faudra s'assurer d'une absence de grossesse avant de commencer à utiliser les COC ou bien elle devra attendre ses premières règles.

Procédure à suivre en cas d'oubli d'un comprimé

LEELOO contient une très faible dose des deux hormones. Par conséquent, la marge d'efficacité contraceptive est moindre en cas d'oubli d'un comprimé.

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 suivants 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. La probabilité de grossesse est d'autant plus élevée que l'oubli est proche de la période habituelle sans comprimés.

Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de comprimés :

1. La prise des comprimés ne peut jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. La prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est requise pour obtenir une suppression suffisante de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

Les conseils suivants seront donc à mettre 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 à l'heure habituelle. Elle devra aussi utiliser simultanément une barrière mécanique (par 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. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et l'oubli proche de la période normale sans comprimés, plus le risque de grossesse sera élevé.

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 cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.

Semaine 3

Le risque d'efficacité réduite est imminent 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 premier 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 de métrorragies de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des petites pertes sanglantes ou des hémorragies utérines secondaires 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, y compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

Si plusieurs comprimés ont été oubliés, une méthode de contraception non-hormonale devra être utilisée jusqu'aux métrorragies de privation suivantes.

Si la femme a oublié des comprimés et n'a pas de métrorragies de privation, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée. Cette éventualité devra être exclue avant de commencer une nouvelle plaquette.

Précautions en cas de vomissements/diarrhées

En cas de vomissements ou de diarrhées sévères pendant les 3 à 4 heures suivant la prise d'un comprimé de LEELOO, il est possible que les substances actives n'aient pas été entièrement absorbées. Dans ce cas, d'autres moyens de contraception devront être utilisés en complément. Les conseils concernant les comprimés oubliés devront également être suivis. Si la femme ne veut pas changer sa prise de comprimés habituelle, elle devra prendre le ou les comprimés supplémentaires provenant d'une autre plaquette. En cas de troubles gastro-intestinaux persistants ou récidivants, d'autres moyens de contraception non-hormonaux devront être utilisés.

Comment retarder ou avancer les règles

Pour retarder les règles, la femme doit continuer avec la plaquette de LEELOO suivante, sans période sans comprimés. Le retardement des règles peut continuer aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin de la deuxième plaquette. Pendant le retardement des règles, la femme peut avoir des métrorragies de privation ou des petites pertes sanglantes. La prise régulière de LEELOO 0,1 mg/0,02 mg recommencera après la période habituelle de 7 jours sans comprimé.

Pour avancer ses règles afin qu'elles apparaissent un jour de la semaine autre que celui auquel la femme est habituée, il peut lui être conseillé de réduire la période sans comprimé par le nombre de jours souhaité. Plus l'arrêt est court, plus le risque est grand de ne pas avoir des métrorragies de privation et de présenter des petites pertes sanglantes pendant la prise des comprimés de la deuxième plaquette (ce qui est également le cas pour un retardement des règles).

4.3. Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un contraceptif hormonal combiné, l'utilisation de contraceptifs oraux doit cesser immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV).
 - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
 - Prédilection 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.
 - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4).
 - 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).
 - Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM] ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine).
 - Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]).
 - 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).
 - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
 - 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 sévère ;
 - dyslipoprotéinémie sévère.
- Pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère.
- Affections hépatiques sévères ou antécédents d'affections hépatiques sévères, tant que les explorations fonctionnelles hépatiques ne se sont pas normalisées (également syndrome de Dubin-Johnson et Rotor).
- Tumeurs du foie bénignes ou malignes, présentes ou antérieures.
- Tumeurs malignes hormonodépendantes connues ou suspectées (par exemple, tumeurs des organes génitaux ou du sein) si elles sont influencées par les hormones sexuelles.
- Saignement vaginal non diagnostiqué.
- Aménorrhée non diagnostiquée.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 LEELOO doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation ou de première apparition de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de LEELOO doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Affections vasculaires

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **La décision d'utiliser LEELOO doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à LEELOO, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

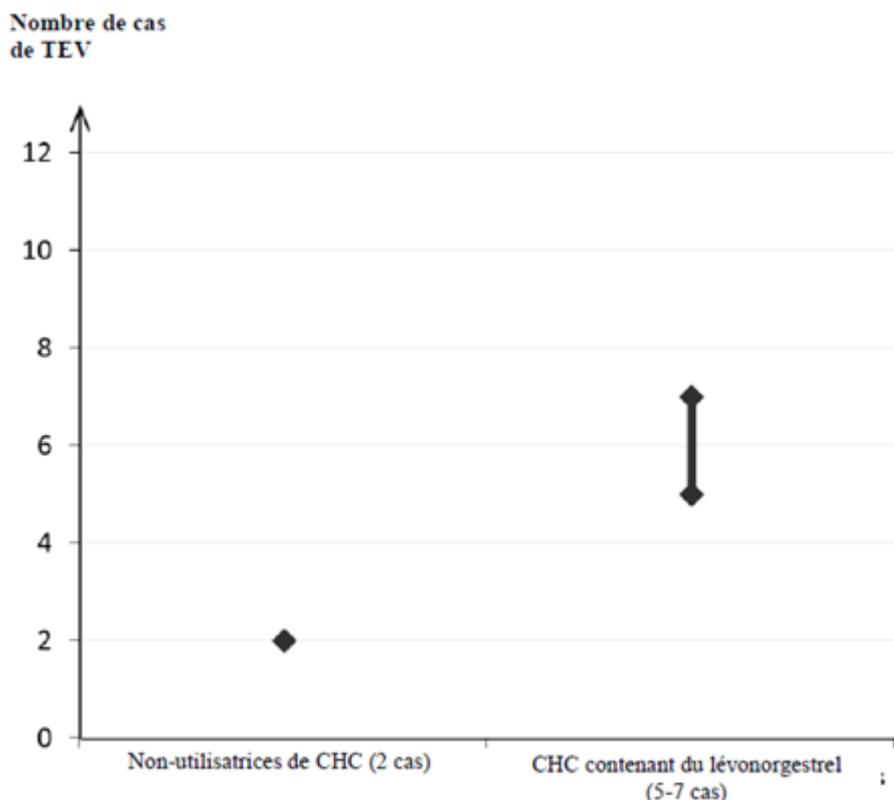
Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6¹ développeront une TEV sur une période d'un an.

Le 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 rétiniennes.

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).

LEELOO 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

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

	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	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre la prise de la pilule (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 LEELOO n'a pas été interrompu à l'avance.
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.	
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
Age	En particulier au-delà de 35 ans

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 inexplicable 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). LEELOO 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 bénéfice/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, dyslipoprotéïnémie 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.

L'instauration éventuelle d'un traitement anticoagulant doit également être prise en considération. Un autre moyen de contraception approprié peut être envisagé en raison de la tératogénicité du traitement anticoagulant (coumarines).

Tumeurs

Dans certaines études épidémiologiques, un risque accru de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices au long terme de COC a été rapporté mais la mesure dans laquelle cette observation pourrait être influencée par le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le papillomavirus humain (HPV) n'a pas encore été suffisamment élucidée.

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a montré que les femmes prenant des COC présentaient un risque relatif de diagnostic de cancer du sein légèrement accru (RR = 1,24). Ce risque accru diminue progressivement dans les 10 années suivant l'arrêt du COC. Etant donné que le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation du nombre de cas de cancers du sein diagnostiqués chez des femmes prenant ou ayant pris des COC est faible par comparaison au risque de cancer du sein au cours de leur vie entière. Ces études ne font pas ressortir de lien de cause à effet. Le schéma d'un risque accru qui a été observé pourrait être dû à un diagnostic de cancer du sein plus précoce chez les femmes prenant des COC, à l'action biologique des COC ou à une combinaison des deux. Les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les utilisatrices des COC ont tendance à être moins avancés cliniquement que les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les autres.

Toutes les femmes, notamment celles de plus de 35 ans, doivent bénéficier d'examen des seins réguliers pendant la période de contraception orale.

De rares cas de tumeurs bénignes et de cas encore plus rares de tumeurs malignes du foie ont été rapportés chez les utilisatrices des COC. Ces tumeurs, dans quelques cas, ont conduit à des accidents hémorragiques intra-abdominaux menaçant le pronostic vital. La possibilité d'une tumeur du foie doit être envisagée lorsqu'un diagnostic différentiel est établi en cas de survenue d'une douleur importante dans la partie supérieure de l'abdomen, d'hépatomégalie ou de signes d'accident hémorragique intra-abdominal chez des femmes prenant des COC.

Autres pathologies

Les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou avec une prédisposition héréditaire à cette affection pourraient présenter un risque accru de pancréatite quand elles prennent des COC.

Bien qu'une légère élévation de la pression artérielle ait été rapportée chez de nombreuses femmes prenant des COC, les élévations cliniquement importantes sont rares. Un arrêt immédiat du traitement se justifie uniquement dans ces cas. On n'a pas établi de relation systématique entre les contraceptifs oraux de type combiné et la présence d'une hypertension clinique. Toutefois, si l'utilisation de COC chez des femmes hypertendues s'accompagne de valeurs constamment élevées de la pression artérielle et d'une augmentation significative des chiffres tensionnels ne répondant pas au traitement anti-hypertension, le traitement devra être interrompu. Le cas échéant, le traitement par COC pourra être repris après restauration des valeurs normales par le traitement antihypertenseur.

Il a été rapporté que les affections suivantes peuvent survenir ou se sont aggravées tant pendant la grossesse que pendant l'utilisation des COC, mais il n'y a pas de preuve concluante d'un lien avec l'utilisation des COC : ictère et/ou démangeaisons cholestatiques, calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpes gestationis, perte auditive due à une otosclérose, humeur dépressive.

Chez les femmes ayant un angioedème héréditaire les estrogènes exogènes pourraient induire ou exacerber les symptômes de l'angioedème.

Les affections hépatiques aiguës ou chroniques peuvent nécessiter l'arrêt de l'utilisation du COC jusqu'au retour à la normale des paramètres de la fonction hépatique. La récurrence d'un ictère cholestatique et/ou de démangeaisons cholestatiques déjà apparus lors d'une grossesse ou de l'utilisation précédente d'hormones stéroïdes nécessite l'arrêt du traitement.

Même si les COC peuvent avoir une action sur l'insulinorésistance périphérique et sur la tolérance au glucose, il ne semble pas nécessaire de modifier le traitement antidiabétique chez les patientes prenant des contraceptifs oraux de type combiné faiblement dosés. Les diabétiques doivent cependant être surveillées attentivement lorsqu'elles utilisent des COC, notamment au début du traitement.

Une aggravation d'une dépression endogène, d'une épilepsie, d'une maladie de Crohn et d'une rectocolite hémorragique a été décrite pendant l'utilisation de COC.

Un chloasma peut se présenter occasionnellement, notamment chez les femmes ayant des antécédents médicaux de chloasma pendant la grossesse. Les femmes ayant une tendance au chloasma devront éviter les expositions au soleil ou aux rayons ultraviolets lorsqu'elles prennent des COC.

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Ce médicament contient également du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise de LEELOO, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à LEELOO comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Efficacité réduite

L'efficacité des COC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés, de vomissements, de diarrhées ou de prise concomitante d'autres médicaments.

Diminution du contrôle du cycle

Des saignements irréguliers (petites pertes sanglantes ou hémorragies utérines secondaires) peuvent survenir avec la prise de COC, notamment au cours des premiers mois. L'évaluation de la survenue de saignements irréguliers ne sera donc pertinente qu'après une période d'adaptation d'environ 3 cycles. Plus de 50 % des utilisatrices de LEELOO ont rapporté des saignements irréguliers (petites pertes sanglantes ou hémorragies utérines secondaires) pendant les 6 premiers mois d'utilisation.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, des causes non hormonales seront envisagées et des examens diagnostiques adéquats seront pratiqués afin d'éliminer la possibilité d'une tumeur maligne ou d'une grossesse. Ces examens peuvent inclure un curetage.

Certaines femmes n'ont pas de saignement menstruel pendant la période sans comprimés. Si les COC ont été pris conformément aux instructions de la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Toutefois, si les COC n'ont pas été pris conformément aux instructions avant le premier saignement menstruel absent, ou si deux saignements menstruels sont absents, il faudra s'assurer de l'absence d'une grossesse avant de poursuivre la prise du traitement.

Arrêt de la prise des contraceptifs oraux en vue d'une grossesse

Les femmes qui arrêtent de prendre LEELOO parce qu'elles envisagent une grossesse doivent être averties qu'un déficit en acide folique peut provoquer des anomalies *in utero* du tube neural chez l'enfant et qu'une supplémentation en acide folique est donc recommandée avant et après la conception.

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

Remarque : consulter les informations de prescription des médicaments concomitants afin d'identifier les éventuelles interactions.

Effets d'autres médicaments sur LEELOO

Des interactions peuvent survenir avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomiales, ce qui peut induire une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et provoquer des métrorragies de privation et/ou un échec de la contraception.

Prise en charge

L'induction enzymatique peut déjà s'observer après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement en quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut se maintenir pendant environ 4 semaines.

Traitement à court terme

Les femmes recevant un traitement par des médicaments inducteurs des enzymes doivent utiliser temporairement, en plus du COC, une méthode barrière ou une autre forme de contraception. La méthode barrière doit s'utiliser pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours suivant son arrêt.

Si l'administration du médicament concomitant persiste au-delà de la fin de la prise des comprimés de la plaquette de COC en cours, la plaquette suivante de COC doit être commencée tout de suite sans respecter la période sans comprimé habituelle.

Traitement à long terme

Chez les femmes recevant un traitement à long terme par des médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, il est recommandé d'utiliser une autre méthode contraceptive non hormonale fiable.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances qui augmentent la clairance des COC (réduction de l'efficacité des COC suite à l'induction enzymatique), p. ex. :

Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine, médicaments pour traiter l'infection à VIH (ritonavir, névirapine et éfavirenz) et éventuellement aussi felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate et produits contenant le remède à base de plantes millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Substances induisant des effets variables sur la clairance des COC :

En cas d'administration concomitante avec les COC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations contenant des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques d'œstrogènes ou de progestatifs. L'effet net de ces modifications peut s'avérer cliniquement significatif dans certains cas.

Les informations de prescription des médicaments concomitants utilisés pour le traitement de l'infection à VIH-VHC doivent donc être consultées afin d'identifier les éventuelles interactions et de s'informer des recommandations s'y rapportant. En cas de doute, les femmes recevant un traitement par un inhibiteur de la protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse doivent utiliser une méthode contraceptive barrière supplémentaire.

Diminution de l'absorption : les médicaments accélérant la motilité gastro-intestinale (p. ex., métoclopramide) peuvent diminuer l'absorption hormonale.

Effets de LEELOO sur d'autres médicaments

Les contraceptifs oraux peuvent interférer avec le métabolisme de certains autres médicaments. Une augmentation des concentrations plasmatiques de ciclosporine a été rapportée lors de la prise concomitante de COC. Il a été démontré que les COC induisent le métabolisme de la lamotrigine avec pour conséquence des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques de lamotrigine.

La troléandomycine peut augmenter le risque de cholestase intra-hépatique en cas d'administration concomitante avec les COC.

Les besoins en insuline ou antidiabétiques oraux peuvent être modifiés en raison de l'effet sur la tolérance au glucose.

Il importe donc de vérifier les interactions potentielles avec LEELOO dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments prescrits de façon concomitante.

- ***Analyses biologiques***

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certaines analyses biologiques, y compris les explorations fonctionnelles hépatiques, thyroïdiennes, rénales et surrénaliennes, les concentrations plasmatiques des protéines (porteuses) (par exemple, la *corticosteroid binding globulin* (CBG), les fractions lipidiques/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme glucidique, la coagulation et la fibrinolyse. Ces modifications restent généralement dans les normes du laboratoire.

Remarque : consulter les informations de prescription des traitements concomitants afin d'identifier des interactions potentielles.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

LEELOO est contre-indiqué pendant la grossesse.

Toute grossesse doit être exclue avant l'utilisation de LEELOO. En cas de grossesse pendant la prise de LEELOO, le traitement doit être immédiatement arrêté.

Toutefois, les résultats de la majorité des études épidémiologiques n'ont pas montré de risque accru d'anomalie congénitale chez les enfants nés de mères ayant pris des contraceptifs oraux avant leur grossesse ni d'effets tératogènes en cas de prise non intentionnelle de pilules contraceptives au début de la grossesse.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de LEELOO (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

L'allaitement peut être influencé par les pilules contraceptives, étant donné qu'elles peuvent diminuer la quantité de lait maternel et en modifier la composition. L'utilisation des contraceptifs oraux ne sera généralement pas recommandée tant que l'enfant n'est pas complètement sevré. Des petites quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait et affecter le nourrisson.

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

LEELOO n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) associés à l'utilisation de LEELOO sont les céphalées (y compris les migraines), les petites pertes sanglantes et les hémorragies utérines secondaires.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables			
	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables			
	Fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	Très rare (< 1/10\ 000)
Infections et infestations	Vaginite, notamment candidose			
Affections du système immunitaire			Réactions allergiques, hypersensibilité	Angioedème, réactions anaphylactiques sévères avec symptômes respiratoires et circulatoires
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modification de l'appétit (augmentation ou diminution), rétention de liquides	Intolérance au glucose	
Affections psychiatriques	Modifications de l'humeur incluant la dépression	Diminution de la libido	Augmentation de la libido	
Affections du système nerveux	Nervosité, somnolence, vertiges, céphalées	Migraine		
Affections oculaires	Dysopie		Intolérance aux lentilles de contact	
Affections vasculaires			Thrombo-embolie veineuse (TEV), thrombo-embolie artérielle (TEA)	
Affections gastro-intestinales	Nausées, douleur abdominale	Diarrhées, vomissements, crampes abdominales, flatulence		
Affections hépatobiliaires			Ictère cholestatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Exanthème, chloasma (mélasme) pouvant être persistant, hirsutisme, alopecie, rash, urticaire	Erythème noueux, érythème polymorphe	
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur mammaire, tension mammaire, dysménorrhée,	Hypertrophie mammaire	Sécrétion des glandes mammaires, écoulement vaginal	

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables			
	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)
	modification du flux menstruel, modifications de la sécrétion et de la zone de transformation cervicales, aménorrhée			
Investigations	Augmentation du poids	Hypertension artérielle, modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie	Diminution du poids, diminution des concentrations sanguines d'acide folique	

Description de certains effets indésirables particuliers

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique 4.4.

Les effets indésirables graves suivants qui ont été rapportés chez des femmes utilisant des COC sont commentés à la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :

- accidents thrombo-emboliques veineux,
- accidents thrombo-emboliques artériels,
- hypertension,
- tumeurs hépatiques,
- maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique.

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

- inflammation du nerf optique (peut conduire à une perte partielle ou complète de la vision),
- exacerbation des varices,
- pancréatite en cas d'hypertriglycéridémie co-existante sévère,
- 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 rectocolite hémorragique).

La fréquence des cancers du sein diagnostiqués est légèrement augmentée chez les utilisatrices de COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans le nombre de cas supplémentaires est faible par rapport au risque global de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation de COC n'est pas établie. Pour plus d'informations se reporter aux rubriques 4.3 et 4.4.

Chez les femmes ayant un angioedème héréditaire les œstrogènes exogènes pourraient induire ou exacerber les symptômes de celui-ci.

Interactions

Des métrorragies de privation et/ou un échec de la contraception peuvent être la conséquence d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs oraux (voir rubrique 4.5).

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.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Il n'a été rapporté aucun effet grave lié à un surdosage. Les symptômes pouvant survenir en rapport avec un surdosage chez l'adulte et l'enfant peuvent être les suivants : nausées, vomissements, tension mammaire, somnolence, douleur abdominale, somnolence/fatigue, et, chez les femmes et jeunes filles, petit saignement vaginal. Il n'existe aucun antidote spécifique et le traitement sera symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et œstrogènes, en association fixe, code ATC : G03AA07.

Les comprimés enrobés de LEELOO sont une association de substances actives indiquées pour la contraception orale (COC) et contiennent de l'éthinylestradiol (EE) et du lévonorgestrel.

ETHINYLESTRADIOL

Mécanisme d'action

L'éthinylestradiol est un puissant œstrogène synthétique oral. Comme l'œstradiol naturel, l'éthinylestradiol a une action proliférative sur les tissus épithéliaux des organes génitaux féminins.

Effets pharmacodynamiques

Il stimule la production de glaire cervicale, réduit sa viscosité et augmente son caractère filant. L'éthinylestradiol renforce la croissance des canaux galactophores et inhibe la lactation. Il stimule la rétention de liquides extracellulaires. L'éthinylestradiol interfère également sur les paramètres du métabolisme glucidique et lipidique, l'hémostase, le système rénine-angiotensine-aldostérone et les protéines de liaison sanguines.

LEVONORGESTREL

Mécanisme d'action

Le lévonorgestrel est la configuration dextrogyre biologiquement active du norgestrel et a par conséquent un très fort potentiel gestagène.

Effets pharmacodynamiques

L'effet progestatif le plus spécifique est la transformation sécrétrice de l'endomètre. Le lévonorgestrel inhibe en outre la sécrétion de gonadotropines dans le lobe antérieur de l'hypophyse. La dose anti-ovulatoire est de 0,06 mg par jour.

En dehors de son efficacité gestagène, le lévonorgestrel a également des propriétés anti-œstrogéniques relativement puissantes et androgènes faibles. La composante anti-œstrogénique se

manifeste par une diminution significative du caractère filant de la glaire cervicale et la disparition de sa cristallisation en feuilles de fougères.

Comparable à la progestérone, le lévonorgestrel a un effet thermogène.

Des études cliniques ont été réalisées chez un total de 2 498 femmes âgées de 18 à 40 ans. L'indice de Pearl calculé sur la base de ces études était d'environ 0,69 (intervalle de confiance à 95 % : 0,30 - 1,36) sur un total de 15 026 cycles.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

LEVONORGESTREL

Absorption

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

Distribution

Dans le sérum, le lévonorgestrel se lie à l'albumine et à la protéine SHBG (protéine porteuse des hormones stéroïdes sexuelles). Seules 1,1 % des concentrations sériques totales de la substance active sont présentes sous forme libre. Environ 65 % sont liées spécifiquement à la SHBG et environ 35 % non spécifiquement à l'albumine. L'augmentation de la protéine SHBG induite par l'éthinylestradiol influence la distribution relative du lévonorgestrel en différentes fractions protéiques. L'induction de la protéine de liaison conduit à une augmentation de la fraction liée à la SHBG et à 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.

Biotransformation

Le métabolisme se produit essentiellement par réduction du groupe $\Delta 4$ -3-oxo et hydroxylation en positions 2 α , 1 β et 16 β , puis par conjugaison. La plupart des métabolites circulant dans le sang sont des sulfates de 3 α , 5 β -tétrahydro-lévonorgestrel, alors que l'élimination se fait principalement sous forme de glucuroconjugués. Une partie du lévonorgestrel original circule également sous forme de 17 β -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

Les concentrations sériques du lévonorgestrel diminuent en deux phases. La phase terminale se caractérise par une demi-vie d'environ 25 heures. 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 LEELOO, 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'œstradiol. 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 concentrations sériques maximales d'environ 50 pg/ml sont atteintes 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 % (extrêmes des variations individuelles : 20 - 65 %).

Distribution

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

Biotransformation

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

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

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 LEELOO, 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 les espèces, la valeur prévisionnelle des résultats des études animales précliniques sur l'application des oestrogènes chez l'Homme est limitée.

Chez l'animal de laboratoire, l'éthinylestradiol a montré un effet embryocide à des doses relativement faibles : des malformations de l'appareil urogénital et une féminisation des fœtus mâles ont été observées. Le lévonorgestrel a révélé un effet embryocide chez l'animal de laboratoire et, à fortes doses, un effet virilisant chez les fœtus femelles. Les études toxicologiques de la reproduction chez le rat, la souris et le lapin n'ont démontré aucun effet tératogène outre l'effet sur la différenciation sexuelle.

Les résultats non cliniques d'études classiques de toxicité à dose répétée, de génotoxicité et du pouvoir carcinogène n'ont montré aucun risque particulier de l'éthinylestradiol ou du lévonorgestrel pour l'Homme outre ceux mentionnés dans d'autres rubriques de ce RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, povidone K25, talc.

Enrobage :

Carbonate de calcium, cire de carnauba,, macrogol 6000, povidone K 90, saccharose, talc.

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 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 x 21, 3 x 21, 6 x 21, 13 x 21 et 50 x 21 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/PVDC) avec calendrier.

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 MARCHÉ

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE

92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 384 792-6 ou 34009 384 792 6 3 : 21 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVC/PVDC). Boîte de 1.
- 384 793-2 ou 34009 384 793 2 4 : 21 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVC/PVDC). Boîte de 3.
- 572 559-3 ou 34009 572 559 3 0 : 21 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVC/PVDC). Boîte de 6.
- 574 293-0 ou 34009 574 293 0 0 : 21 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVC/PVDC). Boîte de 13.
- 572 560-1 ou 34009 572 560 1 2 : 21 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVC/PVDC). Boîte de 50.

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]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEELOO 0,1mg/0,02 mg, comprimé enrobé

Lévonorgestrel/Ethinylestradiol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Lévonorgestrel.....0,1 mg (100 microgrammes)

Ethinylestradiol0,02 mg (20 microgrammes)

Pour un comprimé enrobé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients à effet notoire : lactose et saccharose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé enrobé.

Boîte de 1, 3, 6, 13 ou 50 plaquettes de 21 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Exploitant

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.



MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquettes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEELOO 0,1mg/0,02 mg, comprimé enrobé

Lévonorgestrel/Ethinylestradiol

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA SANTE

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Jours du calendrier.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé

Lévonorgestrel/Ethinylestradiol

Encadré

Points importants à connaître concernant les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) :

- Ils comptent parmi les méthodes de contraception réversibles les plus fiables lorsqu'ils sont utilisés correctement.
- Ils augmentent légèrement le risque d'apparition d'un caillot sanguin dans les veines et les artères, en particulier pendant la première année de leur utilisation ou lorsque le contraceptif hormonal combiné est repris après une interruption de 4 semaines ou plus.
- Soyez vigilante et consultez votre médecin si vous pensez présenter les symptômes d'un caillot sanguin (voir rubrique 2, « Caillots sanguins »).

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé ?
3. Comment prendre LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : G03AA07

LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé est indiqué :

- pour la **prévention d'une grossesse** (contraception).

Chaque comprimé de LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé contient deux hormones sexuelles féminines différentes. Ce type de pilule contraceptive (la « pilule ») est donc décrit comme une association œstroprogestative. L'éthinylestradiol est une hormone à effet œstrogénique et le lévonorgestrel a un effet comparable à celui de la progestérone naturelle. Les deux hormones sont contenues en quantités égales dans les mêmes comprimés. Cette pilule contraceptive est donc qualifiée de « monophasique ». Etant donnée la faible teneur en hormone des comprimés, LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé appartient au groupe des « minipilules ».

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé ?

Remarques générales

Avant de commencer à utiliser LEELOO, vous devez lire les informations concernant les caillots sanguins en rubrique 2. Il est particulièrement important de lire la description des symptômes d'un caillot sanguin – voir rubrique 2, « CAILLOTS SANGUINS ».

Avant de commencer à prendre LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé, vous devrez donner des informations à votre médecin sur votre état de santé et vos antécédents médicaux, et ceux de vos proches. Le médecin mesurera également votre pression artérielle et effectuera d'autres analyses et examens en fonction de votre situation personnelle. Dans certains cas, votre médecin vous demandera peut-être d'effectuer régulièrement un bilan de santé pendant l'utilisation de LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé. Veuillez signaler à votre médecin si vous fumez ou si vous prenez d'autres médicaments.

Cette notice indique les situations nécessitant l'arrêt immédiat de la pilule contraceptive, ce qui peut diminuer sa fiabilité. Dans ce cas, vous devez soit éviter d'avoir des rapports sexuels, soit utiliser d'autres méthodes de contraception, non hormonales, comme les préservatifs. En revanche, évitez de recourir à la méthode des températures ou la méthode Ogino, qui ne sont pas fiables puisque la variation mensuelle de la température corporelle et de la glaire cervicale sont influencées par la prise de la pilule contraceptive.

Comme toutes les pilules contraceptives, LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé ne protège pas contre l'infection par le VIH (SIDA) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles (MST).

Ne prenez jamais LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé :

Vous ne devez pas utiliser LEELOO si vous êtes dans l'une des situations listées ci-dessous. Si tel est le cas, vous devez en informer votre médecin. Votre médecin discutera avec vous d'autres méthodes de contraception qui seraient plus adaptées.

- si vous avez (ou avez déjà eu) un **caillot dans un vaisseau sanguin d'une jambe** (thrombose veineuse profonde [TVP]), **d'un poumon** (embolie pulmonaire [EP]) ou **d'autres organes** ;
- si vous vous savez atteinte d'un **trouble affectant la coagulation sanguine** – par exemple, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, un déficit en antithrombine III, une mutation du facteur V de Leiden ou la présence d'anticorps anti-phospholipides ;
- si vous **devez être opérée** ou si vous **êtes alitée pendant une durée prolongée** (voir rubrique « CAILLOTS SANGUINS ») ;
- si vous avez déjà eu une **crise cardiaque** ou un **accident vasculaire cérébral (AVC)** ;
- si vous avez (ou avez déjà eu) une **angine de poitrine** (une maladie provoquant des douleurs intenses dans la poitrine et pouvant être le signe précurseur d'une crise cardiaque) ou un **accident ischémique transitoire** (AIT - symptômes temporaires d'AVC) ;
- si vous avez l'une des maladies suivantes pouvant augmenter le risque de caillot dans les artères :
 - **diabète sévère avec atteinte des vaisseaux sanguins**
 - **pression artérielle très élevée**
 - **taux très élevé de graisses dans le sang** (cholestérol ou triglycérides)
 - maladie appelée **hyperhomocystéinémie**
- si vous avez (ou avez déjà eu) un type de migraine appelé « migraine avec aura » ;
- une présence ou antécédents de **pancréatite** si elle est associée à un trouble sévère du métabolisme des lipides ;
- une présence ou antécédents de **troubles sévères de la fonction hépatique**, mis en évidence par les analyses sanguines ;
- une présence ou antécédents de **tumeurs du foie** bénignes ou malignes ;
- une confirmation ou suspicion de **cancer du sein** ou de **cancer des organes sexuels** ;
- une **hémorragie vaginale** inhabituelle, d'origine inconnue ;
- une **absence de règles** de cause non diagnostiquée ;
- si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'éthinylestradiol, au lévonorgestrel ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre LEELOO.

Dans quels cas devez-vous contacter votre médecin ?

Consultez un médecin de toute urgence

- si vous remarquez de possibles signes d'un caillot sanguin, qui pourraient indiquer que vous avez un caillot sanguin dans une jambe (thrombose veineuse profonde), que vous avez un caillot sanguin dans un poumon (embolie pulmonaire) ou que vous faites une crise cardiaque ou un AVC (voir la rubrique « CAILLOTS SANGUINS » ci-dessous).

Pour la description des symptômes de ces effets indésirables graves, reportez-vous à la rubrique « Comment reconnaître un caillot sanguin ».

Si vous êtes dans l'une des situations suivantes, informez-en votre médecin.

Si le problème apparaît ou s'aggrave pendant l'utilisation de LEELOO, vous devez également en informer votre médecin. Ces risques peuvent en effet nécessiter une surveillance particulière pendant la prise de la pilule, que votre médecin vous expliquera en détails :

- **pression artérielle trop élevée en permanence** ;
- **diabète** (diabète sucré) ;
- **jaunisse** et/ou **démangeaisons** due(s) à une rétention de bile ;
- **calculs dans la vésicule biliaire** ;
- si vous êtes atteinte de la **maladie de Crohn** ou de **rectocolite hémorragique** (maladies inflammatoires chroniques des intestins) ;
- si vous avez un **lupus érythémateux disséminé (LED)** (une maladie qui affecte votre système de défenses naturelles) ;
- si vous avez un **syndrome hémolytique et urémique (SHU)** (un trouble de la coagulation sanguine qui entraîne une défaillance des reins) ;
- si vous avez une **drépanocytose** (une maladie héréditaire touchant les globules rouges) ;
- si vous avez des **taux élevés de graisses dans le sang** (hypertriglycéridémie) ou des antécédents familiaux de ce trouble. L'hypertriglycéridémie a été associée à une augmentation du risque de pancréatite (inflammation du pancréas) ;
- si vous **devez être opérée** ou si vous **êtes alitée pendant une durée prolongée** (reportez-vous à la rubrique 2, « Caillots sanguins ») ;
- si vous venez **juste d'accoucher**, vous êtes exposée à un risque augmenté de caillots sanguins. Vous devez demander à votre médecin combien de temps après l'accouchement vous pouvez commencer à prendre LEELOO ;
- si vous avez une **inflammation des veines situées sous la peau** (thrombophlébite superficielle) ;
- si vous avez des **varices** ;
- **affection touchant la formation du pigment sanguin** (porphyrie) ;
- une forme de **danse de Saint Guy** (chorée de Sydenham) ;
- **éruption de vésicules** pendant la grossesse (herpès gestationnel) ;
- une forme de **perte de l'audition** (otosclérose) ;
- **humeur dépressive** ;
- un **angioedème héréditaire**, les produits contenant des œstrogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes. Consultez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes d'angioedème tels que des gonflements du visage, de la langue et/ou de la gorge et/ou une difficulté à avaler ou des plaques d'urticaire avec des difficultés à respirer ;
- **épilepsie** ;
- présence ou antécédents de **coloration jaune-brun de la peau** (chloasma, également appelé masque de la grossesse, siégeant surtout au niveau du visage). Il est alors recommandé d'éviter l'exposition directe au soleil ou aux rayons ultraviolets ;
- **migraines**.

CAILLOTS SANGUINS

L'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné tel que LEELOO augmente le risque d'apparition d'un caillot sanguin en comparaison à une non-utilisation. Dans de rares cas, un caillot sanguin peut bloquer des vaisseaux sanguins et provoquer de graves problèmes.

Les caillots sanguins peuvent se former :

- dans les veines (on parle alors de « thrombose veineuse » ou de « thrombo-embolie veineuse » [TEV]) ;
- dans les artères (on parle alors de « thrombose artérielle » ou de « thrombo-embolie artérielle » [TEA]).

Le rétablissement, suite à des caillots sanguins, n'est pas toujours complet. Dans de rares cas, ils peuvent entraîner des séquelles graves et durables et, dans de très rares cas, ils peuvent être fatals.

Il est important de garder à l'esprit que le risque global de caillot sanguin dû à LEELOO est faible.

COMMENT RECONNAÎTRE UN CAILLOT SANGUIN

Consultez un médecin de toute urgence si vous remarquez l'un des signes ou symptômes suivants.

Présentez-vous l'un de ces signes ?	Il peut éventuellement s'agir de :
<ul style="list-style-type: none"> • gonflement d'une jambe ou le long d'une veine de la jambe ou du pied, en particulier s'il s'accompagne de : <ul style="list-style-type: none"> ○ douleur ou sensibilité dans la jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ○ chaleur dans la jambe affectée ○ changement de couleur de la peau de la jambe, devenant p. ex., pâle, rouge ou bleue 	Thrombose veineuse profonde
<ul style="list-style-type: none"> • apparition soudaine et inexplicable d'un essoufflement ou d'une respiration rapide ; • toux soudaine sans cause apparente, avec parfois des crachats de sang ; • douleur aiguë dans la poitrine, qui peut s'accroître en cas de respiration profonde ; • étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ; • battements de cœur rapides ou irréguliers ; • douleur intense dans l'estomac. • <u>En cas de doute</u>, consultez un médecin car certains de ces symptômes, comme la toux ou l'essoufflement, peuvent être pris à tort pour les signes d'une maladie moins sévère telle qu'une infection respiratoire (p.ex., un simple rhume). 	Embolie pulmonaire
<p>Symptômes apparaissant le plus souvent dans un seul œil :</p> <ul style="list-style-type: none"> • perte immédiate de la vision ou • vision trouble sans douleur pouvant évoluer vers une perte de la vision 	Thrombose veineuse rétinienne (caillot sanguin dans l'œil)
<ul style="list-style-type: none"> • douleur, gêne, pression, lourdeur dans la poitrine ; • sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ; • sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ; • sensation de gêne dans le haut du corps irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras et l'estomac ; • transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ; • faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ; • battements de cœur rapides ou irréguliers. 	Crise cardiaque
<ul style="list-style-type: none"> • apparition soudaine d'une faiblesse ou d'un engourdissement au niveau du visage, d'un bras ou d'une jambe, <u>en particulier d'un côté du corps</u> ; • 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 ; • apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ; • maux de tête soudains, sévères ou prolongés, sans cause connue ; • perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive. <p>Parfois, les symptômes de l'AVC peuvent être de courte durée, avec un rétablissement presque immédiat et complet, mais vous devez tout de même consulter un médecin de toute urgence car vous pourriez être exposée au risque d'un nouvel AVC.</p>	Accident vasculaire cérébral (AVC)
<ul style="list-style-type: none"> • gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité ; • douleur intense dans l'estomac (« abdomen aigu ») 	Caillots sanguins bloquant d'autres vaisseaux sanguins

CAILLOT SANGUIN DANS UNE VEINE

Que peut-il se passer si un caillot sanguin se forme dans une veine ?

- Un lien a été établi entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés et l'augmentation du risque de caillots sanguins dans les veines (thrombose veineuse). Cependant, ces effets indésirables sont rares. Le plus souvent, ils surviennent pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné.
- Lorsqu'un caillot sanguin se forme dans une veine d'une jambe ou d'un pied, il peut provoquer une thrombose veineuse profonde (TVP).
- Si le caillot sanguin migre de la jambe vers le poumon, il peut provoquer une embolie pulmonaire.
- Dans de très rares cas, un caillot peut se former dans une veine d'un autre organe, comme l'œil (thrombose veineuse rétinienne).

A quel moment le risque d'apparition d'un caillot sanguin dans une veine est-il le plus élevé ?

Le risque d'apparition d'un caillot sanguin dans une veine est maximal pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné pris pour la première fois. Le risque peut également être augmenté lorsque vous recommencez à prendre un contraceptif hormonal combiné (le même produit ou un produit différent) après une interruption de 4 semaines ou plus.

Après la première année, le risque diminue mais reste toujours légèrement plus élevé que si vous n'utilisiez pas de contraceptif hormonal combiné.

Lorsque vous arrêtez de prendre LEELOO, le risque d'apparition de caillot sanguin revient à la normale en quelques semaines.

Quel est le risque d'apparition d'un caillot sanguin ?

Le risque dépend de votre risque de base de TEV et du type de contraceptif hormonal combiné que vous prenez.

Le risque global de caillot sanguin dans une jambe ou un poumon (TVP ou EP) associé à LEELOO est faible.

- Sur 10 000 femmes qui n'utilisent aucun contraceptif hormonal combiné et qui ne sont pas enceintes, environ 2 développeront un caillot sanguin sur une période d'un an.
- Sur 10 000 femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné contenant du lévonorgestrel, tel que LEELOO, environ 5 à 7 développeront un caillot sanguin sur une période d'un an.
- Le risque d'apparition d'un caillot sanguin variera selon vos antécédents médicaux personnels (voir « Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin » ci-dessous).

	Risque d'apparition d'un caillot sanguin sur une période d'un an
Femmes qui n'utilisent pas de contraceptif hormonal combiné et qui ne sont pas enceintes	Environ 2 femmes sur 10 000
Femmes qui utilisent une pilule contraceptive hormonale combinée avec du lévonorgestrel	Environ 5 à 7 femmes sur 10 000
Femmes qui utilisent LEELOO	Environ 5 à 7 femmes sur 10 000

Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin dans une veine

Le risque de caillot sanguin associé à LEELOO est faible mais certaines situations peuvent augmenter ce risque. Le risque sera plus élevé :

- si vous avez un surpoids important (indice de masse corporelle [IMC] supérieur à 30 kg/m²) ;
- si l'un des membres de votre famille proche a eu un caillot sanguin dans une jambe, un poumon ou un autre organe à un âge relativement jeune (p. ex., avant l'âge de 50 ans). Si tel est le cas, vous pourriez être atteinte d'un trouble héréditaire de la coagulation sanguine ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une période prolongée en raison d'une blessure ou d'une maladie, ou si votre jambe est immobilisée (p. ex., plâtre). Il pourra être nécessaire d'interrompre l'utilisation de LEELOO plusieurs semaines avant l'opération chirurgicale et/ou tant que votre mobilité est réduite. Si vous devez arrêter d'utiliser LEELOO, demandez à votre médecin à quel moment vous pourrez recommencer à l'utiliser ;
- avec l'âge (en particulier au-delà de 35 ans) ;
- si vous avez accouché dans les semaines précédentes.

Plus vous cumulez ces situations, plus le risque d'apparition d'un caillot sanguin augmente.

Les voyages en avion (> 4 heures) peuvent augmenter temporairement le risque de caillot sanguin, en particulier si vous présentez déjà certains des autres facteurs listés.

Il est important de prévenir votre médecin si vous êtes concernée par l'une de ces situations, même si vous n'en êtes pas certaine. Votre médecin pourra décider qu'il est nécessaire d'arrêter le traitement par LEELOO.

Si l'une des situations ci-dessus évolue pendant la période où vous utilisez LEELOO, par exemple si un membre de votre famille proche développe une thrombose sans raison connue ou si vous prenez beaucoup de poids, parlez-en à votre médecin.

CAILLOT SANGUIN DANS UNE ARTERE

Que peut-il se passer si un caillot sanguin se forme dans une artère ?

Comme un caillot sanguin dans une veine, un caillot dans une artère peut provoquer de graves problèmes. Par exemple, il peut provoquer une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC).

Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin dans une artère

Il est important de noter que le risque de crise cardiaque ou d'AVC lié à l'utilisation de LEELOO est très faible mais peut augmenter :

- avec l'âge (au-delà de 35 ans) ;
- **si vous fumez.** Lors de l'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné tel que LEELOO, il est conseillé d'arrêter de fumer. Si vous ne parvenez pas à arrêter de fumer et si vous êtes âgée de plus de 35 ans, votre médecin pourra vous conseiller d'utiliser une méthode de contraception différente ;
- si vous êtes en surpoids ;
- si vous avez une pression artérielle élevée ;
- si un membre de votre famille proche a déjà eu une crise cardiaque ou un AVC à un âge relativement jeune (avant l'âge de 50 ans). Si tel est le cas, le risque que vous ayez une crise cardiaque ou un AVC pourrait également être plus élevé ;
- si vous, ou un membre de votre famille proche, avez un taux de graisses élevé dans le sang (cholestérol ou triglycérides) ;
- si vous avez des migraines, en particulier des migraines avec aura ;
- si vous avez des problèmes cardiaques (maladie de la valve cardiaque, trouble du rythme appelé fibrillation auriculaire) ;
- si vous êtes diabétique.

Si vous cumulez plusieurs de ces situations ou si l'une d'entre elles est particulièrement sévère, le risque d'apparition d'un caillot sanguin peut être encore plus élevé.

Si l'une des situations ci-dessus évolue pendant la période où vous utilisez LEELOO, par exemple si vous commencez à fumer, si un membre de votre famille proche développe une thrombose sans raison connue ou si vous prenez beaucoup de poids, parlez-en à votre médecin.

Pilule contraceptive et cancer

Le cancer du sein est un peu plus souvent diagnostiqué chez les femmes prenant la pilule contraceptive que chez les femmes du même âge n'utilisant pas ce moyen de contraception. Après l'arrêt de la pilule contraceptive, les chiffres du cancer du sein se normalisent et au bout de 10 ans, il n'y a plus de réelle différence entre les anciennes utilisatrices de la pilule contraceptive et les autres femmes.

Comme le cancer du sein est relativement peu fréquent chez la femme de moins de 40 ans, le nombre de cas supplémentaires chez les anciennes ou actuelles utilisatrices de la pilule contraceptive est faible comparativement au risque global de cancer du sein.

En revanche, il est essentiel que toutes les femmes, notamment celles de plus de 35 ans, bénéficient d'examen réguliers des seins pendant la prise de LEELOO.

De rares cas de tumeurs bénignes du foie et des cas encore plus rares de tumeurs malignes du foie ont été rapportés chez les utilisatrices des pilules contraceptives. Ces tumeurs ont parfois provoqué des hémorragies internes pouvant être fatales. Par conséquent, si vous avez soudain une douleur abdominale intense, vous devez consulter votre médecin sans tarder.

Le cancer du col de l'utérus est un peu plus fréquent chez les femmes prenant la pilule contraceptive à long terme. Il semble toutefois que cette augmentation de fréquence soit plus liée au comportement sexuel (par exemple, le nombre de partenaires) et à d'autres facteurs qu'à la pilule contraceptive elle-même.

Efficacité réduite

L'effet contraceptif peut être réduit si vous oubliez de prendre la pilule, si vous avez des vomissements ou une diarrhée sévère, ou si vous utilisez d'autres médicaments en même temps.

Saignements irréguliers

Toutes les pilules contraceptives peuvent provoquer des saignements irréguliers (petites pertes sanglantes ou hémorragies utérines secondaires), notamment au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers ont été observés chez la moitié des utilisatrices au cours des 6 premiers cycles de prise de la pilule. Veuillez consulter votre médecin si ces saignements irréguliers se poursuivent au-delà de 3 mois.

Certaines utilisatrices n'ont pas d'hémorragie de privation pendant la période sans comprimés. Si vous prenez correctement les comprimés, une grossesse est improbable. Toutefois, si vous n'avez pas bien suivi la prescription avant la première absence de règles ou si aucune hémorragie de privation n'apparaît une deuxième fois de suite, vous êtes peut-être enceinte. Contactez immédiatement votre médecin et ne commencez pas la plaquette suivante avant d'être sûre que vous n'êtes pas enceinte.

Si vous prévoyez une grossesse

L'utilisation de la pilule peut s'accompagner d'une diminution des concentrations sanguines d'acide folique, ce qui peut avoir un effet néfaste sur le développement du cerveau et de la moelle épinière (anomalies du tube neural) de l'enfant à naître. Si vous arrêtez de prendre LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé parce que vous voulez être enceinte, il vous est recommandé d'avoir une alimentation riche en acide folique (légumes, fruits, produits à base de céréales entières) et de prendre des comprimés d'acide folique avant et après la conception. Demandez conseil auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Enfants

Sans objet.

Autres médicaments et LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent avoir une influence sur les taux sanguins de LEELOO et diminuer son efficacité contraceptive ou provoquer des saignements entre les règles. Il s'agit notamment des médicaments suivants :

- **médicaments utilisés pour augmenter la motilité intestinale**, comme le métoclopramide,
- **médicaments contre l'épilepsie**, comme les hydantoïnes (par exemple, phénytoïne), les barbituriques, la barbéxalone, la primidone, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le topiramate et le felbamate,
- **rifampicine**, médicament antituberculeux,
- **certains antibiotiques**, comme la rifabutine et la griséofulvine,
- **certains médicaments pour le traitement des infections par le VIH et le virus de l'hépatite C** (aussi appelés inhibiteurs de la protéase et inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse, comme le ritonavir, le nelfinavir, la névirapine, l'éfavirenz),
- **modafinil**, médicament contre les accès d'endormissement,
- **bosentan**, médicament pour le traitement de l'hypertension pulmonaire,
- **médicaments contenant du millepertuis.**

Si vous prenez l'un des médicaments ci-dessus, vous devez utiliser une autre méthode de contraception, non hormonale, comme les préservatifs, en plus de LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé pendant cette période et, selon le médicament, pendant 7 à 28 jours après l'arrêt du traitement.

Si vous prenez l'un de ces médicaments pendant une période plus longue, veuillez demander conseil à votre médecin. Il sera peut-être nécessaire d'utiliser une autre méthode de contraception, non hormonale, dans ce cas.

Si l'utilisation d'une méthode de contraception mécanique (barrière) est nécessaire au-delà de la plaquette de pilules en cours, vous devez commencer la plaquette suivante de LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé immédiatement, sans respecter la période de 7 jours sans comprimés.

LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé et les autres pilules contraceptives peuvent également interférer sur le métabolisme des autres médicaments.

L'efficacité ou la tolérance des médicaments suivants peut être modifiée sous l'effet de LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé :

- **ciclosporine**, médicament immunosuppresseur,
- **théophylline**, médicament pour le traitement de l'asthme,
- **cortisone**, utilisée par exemple, contre les inflammations,
- **certains tranquillisants**, dont les noms des substances actives se terminent en –azépame (benzodiazépines),
- **lamotrigine**, médicament contre l'épilepsie,
- **clofibrate**, médicament utilisé pour diminuer les concentrations sanguines de lipides,
- **paracétamol**, médicament utilisé contre la douleur et la fièvre,
- **morphine**, médicament utilisé contre les douleurs très intenses,
- **troléandomycine**, médicament pour traiter les infections bactériennes.

Veillez prendre note des informations fournies dans les notices respectives des médicaments prescrits.

Chez les femmes diabétiques, les besoins en agents hypoglycémiantes (par exemple, insuline) peuvent être modifiés sous l'effet de la pilule.

LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé avec des aliments et boissons

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Grossesse

N'utilisez pas LEELOO si vous êtes enceinte.

Toute éventualité de grossesse doit être exclue avant de commencer le traitement par LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé. En cas de grossesse pendant la prise de la pilule, vous devez arrêter immédiatement de prendre LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé et consulter votre médecin sans tarder.

Allaitement

Vous ne devez pas utiliser LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé si vous allaitez, car la quantité de lait peut diminuer et la composition du lait peut changer. En outre, de petites quantités des substances actives et/ou de leurs produits de dégradation peuvent passer dans le lait maternel.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Sportifs

Sans objet.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune précaution particulière n'est nécessaire.

LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé contient du lactose et du saccharose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, (par exemple, le lactose ou le saccharose), contactez-le avant de prendre ce médicament.

Analyses biologiques

Si vous devez subir une analyse sanguine, signalez au médecin que vous prenez LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé car la « pilule » peut interférer sur les résultats de certaines analyses biologiques

3. COMMENT PRENDRE LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Sauf prescription contraire du médecin, la dose recommandée est de 1 comprimé par jour.

Prenez toujours les comprimés environ à la même heure de la journée, si nécessaire avec un verre d'eau. Prenez un comprimé par jour en suivant le sens de la flèche, en fonction du jour de la semaine marqué sur la plaquette, jusqu'à la fin des 21 comprimés.

Ensuite, vous ne prendrez plus de comprimés pendant 7 jours. Une hémorragie de privation doit apparaître pendant cet intervalle, généralement le 2^{ème} ou le 3^{ème} jour après la prise du dernier comprimé.

Commencez la plaquette suivante dès le 8^{ème} jour, même si l'hémorragie de privation persiste. Vous devez toujours commencer la plaquette suivante le même jour de la semaine et avoir une hémorragie de privation environ les mêmes jours tous les mois.

Remarque : l'utilisation correcte de la pilule garantit une contraception dès le premier jour de la prise.

Première plaquette

Pas de prise de pilule contraceptive au cours du mois précédent :

Commencez la plaquette le premier jour de votre cycle, c'est-à-dire le premier jour de vos règles. Si vous prenez LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour de votre cycle, vous devrez utiliser une autre méthode de contraception, comme les préservatifs, pendant les 7 premiers jours. Prenez toujours le comprimé correspondant au jour de la semaine qui est indiqué sur la plaquette.

Relais d'un autre contraceptif hormonal du type combiné (pilule combinée, anneau intravaginal, dispositif transdermique) :

- Pilule contraceptive :

Commencez à prendre LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé le jour suivant la période sans comprimés de la plaquette de la « pilule précédente ». Si la pilule précédente contient également des comprimés sans substance active, commencez à prendre LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé le jour suivant la prise du dernier comprimé sans substance active. Si vous ne savez pas quel est le dernier comprimé sans substance active, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

- Anneau vaginal, dispositif transdermique :

Commencez à prendre LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé le jour suivant la période habituelle sans anneau ou dispositif transdermique.

Relais d'une minipilule :

Vous pouvez arrêter la minipilule le jour que vous voulez et commencer à prendre LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé directement le jour suivant. Vous devrez utiliser une autre méthode de contraception, comme les préservatifs, pendant les 7 premiers jours.

Relais d'une méthode de contraception par injection, implant ou stérilet (dispositif intra-utérin) :

Commencez à prendre LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé à l'heure prévue de l'injection suivante ou le jour du retrait de l'implant ou du stérilet. Vous devrez utiliser une autre méthode de contraception, comme les préservatifs, pendant les 7 premiers jours.

Après la naissance d'un enfant :

Commencez à prendre LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé au moins 21 à 28 jours après l'accouchement. Si vous commencez à prendre LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé plus tard, vous devrez utiliser une autre méthode de contraception, comme les préservatifs, pendant les 7 premiers jours. Toutefois, si vous avez déjà eu des rapports sexuels, il faut écarter toute probabilité de grossesse avant de commencer à utiliser LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé ou attendez vos premières règles. Si vous allaitez et que vous voulez prendre LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé en même temps, discutez-en avec votre médecin.

Après un avortement ou une fausse couche :

Demandez conseil à votre médecin.

Veillez contacter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez l'impression que l'effet de LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé est trop fort ou trop faible.

Si vous avez pris plus de LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé que vous n'auriez dû :

Il n'a été rapporté aucun effet indésirable grave dû à la prise excessive de comprimés de LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé.

Les symptômes suivants peuvent apparaître : nausées, vomissements (en règle générale, apparaissant au bout de 12 à 24 heures et pouvant persister pendant plusieurs jours), tension des seins, somnolence, douleur abdominale, fatigue. Les femmes et les jeunes filles peuvent également présenter des saignements vaginaux. Si vous en avez vraiment pris trop, vous devez consulter votre médecin pour traiter les symptômes.

Si vous oubliez de prendre LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé :

Vous avez dépassé de moins de 12 heures l'heure de la prise habituelle :

LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé a toujours son efficacité contraceptive. Prenez immédiatement le comprimé oublié puis suivez le rythme habituel de vos prises.

Vous avez dépassé de plus de 12 heures l'heure de la prise habituelle :

La contraception n'est plus assurée. Le risque de grossesse non désirée est particulièrement élevé si le comprimé a été oublié en début ou en fin de plaquette. Dans ce cas, vous devez procéder de la façon suivante.

- **Oubli de plus d'1 comprimé** de la plaquette en cours : il n'y a plus de contraception. Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

- **Oubli d'1 seul comprimé pendant la 1^{ère} semaine :**

Prenez immédiatement le comprimé oublié, même si vous devez prendre 2 comprimés en même temps. Continuez ensuite à prendre les comprimés comme d'habitude. Vous devrez toutefois utiliser **une autre méthode de contraception**, comme les préservatifs, pendant les 7 jours suivants. Il y a un risque de grossesse si vous avez eu des rapports sexuels pendant la semaine précédant l'oubli de la pilule. Vous devez en informer immédiatement votre médecin dans ce cas.

- **Oubli d'1 seul comprimé pendant la 2^{ème} semaine :**

Prenez immédiatement le comprimé oublié, même si vous devez prendre 2 comprimés en même temps. Si vous avez pris correctement les comprimés au cours des 7 jours précédents, l'effet contraceptif est encore assuré. Aucune autre mesure de contraception n'est nécessaire. Si vous n'avez pas pris correctement les comprimés au cours des 7 jours précédents, vous devrez utiliser une autre méthode de contraception, comme les préservatifs, pendant les 7 jours suivants.

- **Oubli d'1 seul comprimé pendant la 3^{ème} semaine :**

Uniquement dans le cas où vous avez pris **correctement les comprimés au cours des 7 jours précédents** et que vous vous trouvez dans l'une des deux situations suivantes, vous n'aurez pas à utiliser une autre méthode de contraception. Dans le cas contraire, vous devez suivre la première des deux recommandations suivantes et utiliser une autre méthode de contraception pendant les 7 jours suivants.

1. Prenez immédiatement le comprimé oublié, même si vous devez prendre 2 comprimés en même temps. Continuez ensuite de prendre les comprimés comme d'habitude. Ne respectez pas la période sans comprimés et commencez directement à prendre le premier comprimé de la plaquette suivante. Vous n'aurez probablement pas d'hémorragie de privation mais des petites pertes sanglantes ou des hémorragies utérines secondaires sont possibles pendant la prise des comprimés de la deuxième plaquette.

Ou

2. Arrêtez immédiatement la plaquette en cours et arrêtez de prendre des comprimés pendant un maximum de 7 jours, y compris **le jour de l'oubli**. Commencez ensuite la nouvelle plaquette comme d'habitude mais vous pouvez abrégé la période sans comprimés.

Si aucun saignement ne se produit pendant la période sans comprimés après l'oubli de LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé, il est possible que vous soyez enceinte. Consultez alors votre médecin avant de commencer une nouvelle plaquette.

En cas de vomissements ou de diarrhée sévère

La survenue de vomissements ou de diarrhées sévères dans un délai de 3 à 4 heures après la prise est comparable à un oubli de prise. Dans ce cas, prenez immédiatement un autre comprimé. Si vous ne voulez pas changer votre prise de comprimés habituelle, vous devrez prendre le ou les comprimés supplémentaires provenant d'une autre plaquette. Si cette prise de comprimés supplémentaires n'est pas possible dans les 12 heures suivant votre prise habituelle, procédez conformément aux instructions du paragraphe « Si vous avez oublié de prendre LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé ».

Si les problèmes gastro-intestinaux persistent pendant plusieurs jours ou récidivent, vous devrez utiliser une autre méthode de contraception, comme les préservatifs, et demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous voulez retarder vos saignements

Dans ce cas, commencez immédiatement une nouvelle plaquette sans période sans comprimés. Vous pouvez continuer ainsi jusqu'à la fin de la deuxième plaquette ou arrêter avant si vous voulez avoir vos « règles » (hémorragie de privation). Pendant la prise des comprimés de la deuxième plaquette, des petites pertes sanglantes ou des hémorragies utérines secondaires sont possibles. Commencez ensuite à prendre les comprimés de la plaquette suivante après la période habituelle de 7 jours sans comprimés.

Si vous voulez modifier le jour de la semaine correspondant à votre 1^{er} jour de « règles »

Dans ce cas, vous devez abréger mais jamais prolonger la période normale sans comprimés, comme dans l'exemple suivant : vos saignements apparaissent généralement le vendredi et vous voulez qu'ils commencent 3 jours avant, c'est-à-dire le mardi. Dans ce cas, commencez à prendre les comprimés 3 jours avant par rapport à d'habitude. Si la période sans comprimés est courte (3 jours ou moins), il n'y aura peut-être pas d'hémorragie de privation mais des petites pertes sanglantes ou des hémorragies utérines secondaires sont possibles pendant la prise des comprimés de la plaquette suivante.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, en particulier si l'effet est sévère et persistant, ou si vous remarquez une modification de votre état de santé qui pourrait selon vous être due à LEELOO, informez-en votre médecin.

Il existe une augmentation du risque de caillots sanguins dans les veines (thrombo-embolie veineuse [TEV]) ou dans les artères (thrombo-embolie artérielle [TEA]) chez toutes les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux combinés. Pour plus de précisions sur les différents risques associés à la prise de contraceptifs hormonaux combinés, reportez-vous à la rubrique 2, « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre LEELOO, 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé ? ».

Effets indésirables graves – Consultez immédiatement votre médecin

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- caillots sanguins dans une veine ou une artère, par exemple :
 - dans une jambe ou un pied (thrombose veineuse profonde, TVP) ;
 - dans un poumon (embolie pulmonaire, EP) ;
 - crise cardiaque ;
 - accident vasculaire cérébral (AVC) ;
 - mini-AVC ou symptômes temporaires de type AVC, connus sous le nom d'accident ischémique transitoire (AIT) ;
 - caillots sanguins dans le foie, l'estomac/l'intestin, les reins ou un œil.

Le risque d'apparition d'un caillot sanguin peut être plus élevé si vous présentez certains autres facteurs qui augmentent ce risque (voir rubrique 2 pour plus d'informations sur les facteurs augmentant le risque de caillots sanguins et les symptômes d'un caillot sanguin).

Effets indésirables très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- gonflement douloureux de la peau et des muqueuses (angioedème),

- réactions allergiques très sévères avec symptômes respiratoires et circulatoires.

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

- inflammation du nerf optique (pouvant conduire à une perte partielle ou complète de vision),
- aggravation de varices,
- pancréatite, en cas de trouble sévère concomitant du métabolisme des lipides,
- affection de la vésicule biliaire, y compris calculs,
- troubles particuliers de l'audition (otosclérose),
- aggravation d'une dépression.

Concernant les effets indésirables plus sévères, comme la formation de caillots sanguins, l'augmentation de la pression sanguine, les tumeurs du foie, les inflammations chroniques des intestins, la détérioration de la formation des pigments sanguins, les maladies du système immunitaire telles que le lupus érythémateux disséminé, l'apparition de vésicules durant la grossesse, une forme de danse de St Guy (chorée de Sydenham), une forme de lésions rénales (syndrome hémolytique et-urémique) ou la jaunisse et/ou des démangeaisons dues à la stase biliaire, voir rubrique 2.

Effets indésirables moins graves

Les **effets indésirables très fréquents** (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) associés à la prise de la « pilule » sont les maux de tête (y compris les migraines), des petites pertes sanglantes et des saignements entre les règles.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- inflammation vaginale, y compris infection fongique (candidose),
- variations de l'humeur, y compris dépression,
- nervosité,
- somnolence,
- vertiges,
- céphalées,
- troubles visuels,
- nausées,
- douleur abdominale,
- acné,
- douleur des seins,
- tension des seins,
- douleur menstruelle,
- modification du volume des saignements menstruels,
- augmentation des sécrétions vaginales,
- absence de saignement menstruel,
- prise de poids.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- troubles de l'appétit (augmentation ou diminution),
- rétention de liquides,
- diminution du désir sexuel (libido),
- migraine,
- diarrhée,
- vomissements,
- crampes abdominales,
- flatulence,
- éruption cutanée pouvant provoquer des démangeaisons,
- plaques de coloration brun-jaune sur le visage (chloasma), pouvant être persistantes,
- hyperpilosité,
- perte de cheveux,
- rash,
- urticaire,
- augmentation du volume des seins,
- modification des concentrations sanguines des lipides.

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- signes d'hypersensibilité ou réactions allergiques,
- augmentation de la glycémie, c'est-à-dire du taux de sucre dans le sang (intolérance au glucose),
- augmentation du désir sexuel (libido),
- intolérance aux lentilles de contact,
- érythème noueux,
- rougeur de la peau avec formation de vésicules et de nodules (érythème polymorphe),
- sécrétions vaginales et des glandes mammaires,
- perte de poids,
- diminution des concentrations sanguines d'acide folique.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé

- Les substances actives sont :

Lévonorgestrel.....0,1 mg (100 microgrammes)

Ethinylestradiol0,02 mg (20 microgrammes)

Pour un comprimé enrobé.

- Les autres composants sont :

Noyau :

Lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, povidone K25, talc.

Enrobage :

Carbonate de calcium, cire de carnauba, macrogol 6000, povidone K 90, saccharose, talc.

Qu'est-ce que LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé et contenu de l'emballage extérieur

LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé se présente sous forme de comprimés enrobés ronds, biconvexes, blancs.

1 plaquette en PVC/PVDC/aluminium contient 21 comprimés enrobés.

LEELOO 0,1 mg/0,02 mg, comprimé enrobé est disponible en plaquettes-calendrier de 1, 3, 6, 13 ou 50 plaquettes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Fabricant

SALUTAS PHARMA GMBH

OTTO-VON-GUERICKE-ALLEE 1
39179 BARLEBEN
ALLEMAGNE

ou

LEK S.A.

UL-PODLPIE 16 C
95010 STRYKOW
POLOGNE

ou

LEK PHARMACEUTICALS D-D

VEROVSKOVA 57
1526 LJUBLJANA
SLOVENIE

ou

HAUPT PHARMA MÜNSTER GMBH

SCHLEEBRÜGGENKAMP 15
48159 MÜNSTER
ALLEMAGNE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants : Conformément à la réglementation en vigueur.

] [À compléter ultérieurement par le titulaire

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).