ANSM - Mis à jour le : 16/05/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NORLEVO 1,5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 1,5 mg de lévonorgestrel

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 90.90 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc rond biconvexe, avec le code NL 1.5 gravé sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement nécessite la prise **d'un comprimé**. L'efficacité du traitement est d'autant plus grande qu'il est mis en route rapidement après le rapport non protégé. C'est pourquoi le comprimé doit être pris **le plus tôt possible, si possible dans les 12 heures après le rapport sexuel non protégé**, et dans les 72 heures (3 jours) au plus tard après le rapport.

Pour les femmes qui ont utilisé des médicaments inducteurs enzymatiques au cours des 4 dernières semaines et qui ont besoin d'une contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale, à savoir un dispositif intra-utérin au cuivre (DIU-Cu), ou de prendre une double dose de lévonorgestrel (soit 2 comprimés pris ensemble) pour les femmes qui ne peuvent ou ne veulent pas utiliser le DIU-Cu (voir rubrique 4.5).

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

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

Après utilisation de la contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser un moyen contraceptif local (préservatif, spermicide, cape cervicale) jusqu'au retour des règles suivantes. L'utilisation de NORLEVO ne contre-indique pas la poursuite d'une contraception hormonale régulière.

Population pédiatrique

L'efficacité de NORLEVO a été évaluée chez les adolescentes (moins de 18 ans) et elle est comparable à celle de la population adulte. Il n'y a pas d'adaptation de la dose pour les adolescentes. L'utilisation de NORLEVO n'est pas justifiée chez les enfants avant l'apparition des premières menstruations dans l'indication de la contraception d'urgence.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique

Sans objet.

La contraception d'urgence est une méthode **occasionnelle**; elle ne doit en aucun cas se substituer à une contraception régulière.

Cette méthode ne permet pas d'éviter une grossesse dans tous les cas, surtout si la date du rapport non protégé est incertaine. En cas de doute (plus de cinq jours de retard de règles ou saignements anormaux à la date prévue des règles, symptômes de grossesse), il est impératif de vérifier l'absence de grossesse par un test de grossesse.

Si la femme a déjà eu un premier rapport sexuel non protégé dans le même cycle qui date de plus de 72 heures, une fécondation liée à ce premier rapport sexuel est possible. Le traitement par NORLEVO suivant un deuxième rapport sexuel pourrait être alors inefficace pour prévenir une grossesse.

Des données limitées et non concluantes suggèrent que NORLEVO ait une efficacité diminuée avec l'augmentation du poids corporel ou de l'indice de masse corporelle (IMC) (voir rubrique 5.1). Chez toutes les femmes, le contraceptif d'urgence doit être pris le plus rapidement possible après les rapports non protégés, quel que soit le poids corporel ou l'IMC de la femme.

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

NORLEVO n'est pas recommandé en cas d'atteinte hépatique sévère. Les syndromes de malabsorption sévère, par exemple une maladie de Crohn, peuvent diminuer l'efficacité de NORLEVO.

Des cas d'événements thromboemboliques ont été rapportés avec la prise de NORLEVO. La possibilité d'une survenue d'un événement thromboembolique doit être prise en compte chez les femmes ayant d'autres facteurs de risque thromboemboliques préexistants, et en particulier des antécédents personnels ou familiaux suggérant une thrombophilie.

Après la prise de NORLEVO 1,5 mg, les règles sont habituellement normales en abondance et surviennent en général à la date prévue, mais il existe parfois une avance ou un retard de quelques jours. Il est recommandé de consulter un médecin pour mettre en route ou réadapter

une contraception régulière. Dans le cas où les règles ne surviendraient pas à la fin de la plaquette de contraceptif oral suivant la prise de NORLEVO, il faut éliminer la possibilité d'une grossesse.

Il n'est pas recommandé d'utiliser plusieurs fois NORLEVO au cours d'un même cycle menstruel en raison du taux élevé d'hormones et de la possibilité de perturbations importantes du cycle menstruel. On conseillera à la femme ayant recours à l'utilisation répétée de la contraception d'urgence, de choisir une méthode contraceptive à long terme.

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

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

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.

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

Population pédiatrique

Sans objet.

Associations contre-indiquées

Sans objet.

Associations déconseillées

Sans objet.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Sans objet.

Associations à prendre en compte

Le métabolisme du lévonorgestrel est accéléré par la prise simultanée d'inducteurs des enzymes hépatiques, principalement les inducteurs enzymatiques CYP3A4. Il a été démontré que l'administration concomitante d'éfavirenz réduit les taux plasmatiques de lévonorgestrel (ASC) d'environ 50%.

Les médicaments susceptibles d'avoir le même effet de réduction des taux plasmatiques de lévonorgestrel comprennent les barbituriques (y compris primidone), la phénytoïne, la carbamazépine, les médicaments à base de plantes contenant *Hypericum perforatum* (millepertuis), la rifampicine, le ritonavir, la rifabutine et la griséofulvine.

Pour les femmes qui ont utilisé des médicaments inducteurs enzymatiques dans les 4 dernières semaines et qui ont besoin d'une contraception d'urgence, l'utilisation d'une contraception d'urgence non hormonale (soit un DIU-Cu) devrait être envisagée. Prendre une double dose de lévonorgestrel (soit 3000 ?g dans les 72 heures après le rapport sexuel non protégé) est une option pour les femmes qui ne peuvent pas ou ne veulent pas utiliser un DIU-Cu, bien que cette combinaison spécifique (double dose de lévonorgestrel lors de l'utilisation concomitante d'un inducteur enzymatique) n'ait pas été étudiée.

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

L’ulipristal acétate est un modulateur du récepteur de la progestérone qui peut interagir avec l’action progestative du lévonorgestrel. L’utilisation concomitante du lévonorgestrel et de médicaments contenant de l’ulipristal acétate n’est pas recommandée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament ne peut interrompre une grossesse en cours.

En cas d'échec de cette contraception avec poursuite de la grossesse, les résultats d'études épidémiologiques indiquent que les progestatifs n'entraînent pas de risque malformatif chez le fœtus.

En cas de prise de lévonorgestrel supérieure à 1,5 mg, on ne connaît pas les conséquences chez l'enfant.

Allaitement

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

Pendant cette durée, si les femmes tirent leur lait, celui-ci doit être jeté

Fertilité

Un retour rapide à la fertilité est probable après la prise de NORLEVO en contraception d’urgence; par conséquent, une contraception hormonale régulière doit être poursuivie ou initiée dès que possible après la prise de NORLEVO afin de prévenir la survenue ultérieure d’une grossesse.

L’expérience clinique ne révèle aucun effet sur la fertilité chez les humains après la prise de NORLEVO. De même, les études précliniques ne montrent pas d’effet délétère sur la fertilité chez les animaux (voir rubrique 5.3).

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

Il n'existe pas d'étude sur les capacités individuelles à conduire un véhicule ou à utiliser une machine. Néanmoins, en cas de fatigue ou vertige, les femmes ne doivent pas conduire ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Population pédiatrique

Sans objet.

Le tableau suivant indique la fréquence des effets indésirables rapportés après la prise de 1,5 mg de lévonorgestrel au cours des études cliniques*.

Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés en fonction de leur fréquence et de leur classe de systèmes d'organes. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : Très fréquent (?1/10), Fréquent (?1/100 à 1/10), Peu fréquent (?1/1 000 à 1/100), Rare (?1/10 000 à 1/1 000), Très rare (1/10 000), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables (fréquence)		
	Très fréquent	**Fréquent**	**Fréquence indéterminée**
Affections du système nerveux	Vertiges Céphalées		
Affections gastro-intestinales	Nausées Douleurs abdominales	Diarrhées[1] Vomissements	
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs pelviennes Tension mammaire Retard de règles[4] Règles abondantes[2] Métrorragies[1]	Dysménorrhée[3]	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue[1]		

* Etude 1 (n=544) : Contraception, 2002, 66, 269-273
* Etude 2 (n=1359) : Lancet, 2002, 360:1803-10
* Etude 3 (n=1117) : Lancet 2010 ; 375/555-62
* Etude 4 (n=840) : Obstetrics and Gynecology 2006 ; 108:1089-1097

1 Non rapporté dans l'étude 1
2 Non rapporté dans l'étude 2
3 Non rapporté dans l'étude 1 ou l'étude 2
4 Retard de plus de 7 jours.

Ces effets indésirables disparaissent habituellement en 48 heures après prise de NORLEVO. Une tension mammaire, des spottings et des saignements irréguliers sont rapportés chez 30 pour cent des femmes et peuvent se poursuivre jusqu'aux prochaines règles, lesquelles peuvent être retardées.

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet :. https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Population pédiatrique

Sans objet.

Il n'a pas été rapporté d'effet grave après absorption de fortes doses de contraceptifs oraux. Le surdosage peut entraîner des nausées et des hémorragies de privation. Il n'y a pas d'antidote spécifique et le traitement est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : CONTRACEPTION D'URGENCE, code ATC : G03AD01.

Mécanisme d'action

Le mode d'action principal est de bloquer et/ou de retarder l'ovulation par la suppression du pic de l'hormone lutéinisante (LH). Le lévonorgestrel interfère avec le processus d'ovulation uniquement s'il a été administré avant l'augmentation initiale du taux de LH. Le lévonorgestrel n'a pas d'effet contraceptif d'urgence s'il est administré plus tard au cours du cycle.

Effets pharmacodynamiques

Sans objet.

Efficacité et sécurité clinique

Lors des études cliniques, la proportion des grossesses évitées après l'utilisation du lévonorgestrel variait entre 52 % (Glasier, 2010) et 85 % (Von Hertzen, 2002). L'efficacité semble diminuer avec le temps écoulé depuis le rapport sexuel.

Il n'existe que des données limitées et non concluantes quant à l'effet d'un poids corporel élevé/un IMC élevé sur l'efficacité contraceptive. Dans trois études OMS, aucune tendance de baisse de l'efficacité n'a été observée avec l'augmentation du poids corporel/IMC (Tableau 1), tandis que dans les deux autres études (Creinin et al., 2006 et Glasier et al., 2010), une baisse de l'efficacité contraceptive a été observée avec l'augmentation du poids corporel ou de l'IMC (Tableau 2). Les deux meta-analyses excluaient la prise plus de 72 heures après le rapport sexuel non protégé (par ex. hors indication de l'étiquette quant à l'usage de lévonorgestrel) et chez les femmes qui avaient encore d'autres rapports sexuels non protégés. Pour les études pharmacocinétiques chez les femmes obèses, voir rubrique 5.2.

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

IMC (kg/m^2)	Insuffisance pondérale	Normal	Surcharge pondérale	Obèse
	0 - 18,5	18,5 - 25	25 - 30	? 30
N total	600	3952	1051	256
N de grossesses	11	39	6	3
Taux de grossesses	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Intervalle de confiance	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

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

IMC (kg/m^2)	Insuffisance pondérale	Normal	Surcharge pondérale	Obèse
	0 - 18,5	18,5 - 25	25 - 30	? 30
N total	64	933	339	212
N de grossesses	1	9	8	11
Taux de grossesses	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Intervalle de confiance	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

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

Population pédiatrique

Une étude observationnelle prospective a demontré que sur 305 traitements avec des comprimés de lévonorgestrel pris dans l'indication de contraception d'urgence, sept femmes sont tombés enceinte résultant en un taux d'échec global de 2,3%. Le taux d'échec chez les femmes entre 14 et 18 ans (2,6% ou 4/153) était comparable au taux d'échec chez les femmes de 18 ans et plus (2,0% ou 3/152).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale de 1,5 mg de lévonorgestrel, la demi-vie plasmatique du médicament est estimée à 43 heures. La concentration maximale de lévonorgestrel (approximativement 40 nmol/L) est atteinte au bout de 3 heures.

Distribution / Biotransformation

Hydroxylé au niveau du foie, le lévonorgestrel est éliminé sous forme glycuroconjuguée.

Élimination

La biodisponibilité du lévonorgestrel est voisine de 100 %. Dans le plasma, il est fortement lié à la SHBG. Le lévonorgestrel est éliminé par les reins (60-80 %) et par le foie (40-50 %).

Linéarité/non-linéarité

Sans objet.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Sans objet.

Pharmacocinétique chez les femmes obèses

Une étude de pharmacocinétique a montré que les concentrations de lévonorgestrel total sont diminuées chez les femmes obèses (IMC ? 30 kg/m²) (baisse d'environ 50% en Cmax et ASC0-

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse ne suggèrent pas d'autres risques dans l'espèce humaine que ceux indiqués dans les autres sections de ce résumé des caractéristiques produit. Des données chez l'animal ont montré une virilisation des fœtus femelles après administration de lévonorgestrel à hautes doses.

Une étude préclinique conduite chez les souris n'a montré aucun effet délétère sur la fertilité de la descendance de mères ayant reçu du lévonorgestrel pendant la gestation. Les conséquences d'une exposition au lévonorgestrel sur le développement précoce des pré-embryons avant leur implantation ont été étudiées chez la souris. Deux études ont montré que le lévonorgestrel n'avait aucun effet secondaire sur la fertilisation et sur la croissance *in vitro* des pré-embryons.

Évaluation du risque environnemental

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (PVC/PE/PVDC/Aluminium) de 1 comprimé.

Présentations de 1 comprimé et 5, 10, 25 ou 50 comprimés utilisés comme conditionnements hospitaliers.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LABORATOIRE HRA PHARMA
200 AVENUE DE PARIS
92320 CHATILLON

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

- 34009 364 137 2 6: 1 comprimé sous plaquette (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 565 510 2 6: 5 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 565 511 9 4: 10 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 565 512 5 5: 25 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 565 513 1 6: 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.