

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Option 2^{MD}

Lévonorgestrel

Comprimés de 0,75 mg

Norme du fabricant

CONTRACEPTION D'URGENCE

Fabriqué par :
Perrigo® International
Allegan Michigan USA 49010

DATE DE RÉVISION:
29 août 2014

Importé par :
Teva Canada Limited
Toronto (Ontario) M1B 2K9 Canada

Numéro de contrôle : 171559

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE.....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	22
ÉTUDES CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	29
TOXICOLOGIE.....	32
RÉFÉRENCES.....	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	36

Option 2^{MD}
Comprimés de lévonorgestrel
0,75 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Voie orale	Comprimés de 0,75 mg	Silice colloïdale Amidon de maïs Lactose monohydraté Stéarate de magnésium Polyvidone

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Option 2^{MD} (lévonorgestrel, comprimés de 0,75 mg) est un contraceptif d'urgence qui peut empêcher la grossesse s'il est pris dans les 72 heures (trois jours) qui suivent une relation sexuelle non protégée ou l'échec présumé ou avéré d'une méthode de contraception, par exemple dans les cas suivants :

- aucun contraceptif n'a été utilisé
- la méthode de contraception n'a pas fonctionné, par exemple :
 - suite à une rupture, un glissement ou une mauvaise utilisation du préservatif
 - déplacement, bris ou enlèvement précoce du diaphragme ou de la coiffe
 - échec de la pratique de coït interrompu
 - mauvais calcul de la méthode d'abstinence périodique
 - expulsion du stérilet
 - oubli d'une pilule
 - retard dans le début d'une nouvelle plaquette de pilules
 - retard dans l'obtention d'une injection contraceptive programmée
- en cas d'agression sexuelle

Le traitement ne doit pas être retardé étant donné que l'efficacité de celui-ci peut diminuer si l'intervalle entre le rapport sexuel et le début du traitement augmente. La meilleure efficacité est obtenue lorsque le traitement est administré dans les 24 heures suivant un rapport sexuel non protégé, et elle diminue quelque peu au cours de chaque période ultérieure de 24 heures.

Le taux de grossesse d'Option 2^{MD} (lévonorgestrel, comprimés de 0,75 mg) est calculé pour une prise unique. Le taux cumulé de grossesse sera plus élevé si Option 2^{MD} est utilisé plusieurs fois. Option 2^{MD} n'est pas recommandé comme contraceptif régulier.

Option 2^{MD} ne vous protégera pas contre la grossesse lors de prochaines relations sexuelles non protégées. La personne devra s'abstenir de tout rapport sexuel ou utiliser un autre contraceptif jusqu'à son prochain cycle menstruel suite à l'utilisation de ce produit.

Lors des essais cliniques, l'efficacité contraceptive du lévonorgestrel était réduite chez les femmes pesant 75 kg ou plus et inefficace chez les femmes ayant un poids supérieur à 80 kg.²¹

Note aux pharmaciens : Si vous constatez qu'une femme est une utilisatrice à répétition du contraceptif d'urgence (définie comme une utilisation de plus d'une fois par mois, sur une base régulière) ou qu'Option 2^{MD} a été utilisé au cours de son dernier cycle, vous devez penser à lui présenter d'autres méthodes contraceptives plus efficaces, tout en l'encourageant à consulter son médecin ou autre professionnel de la santé pour obtenir des conseils et services en matière de contraception et de prévention d'infections transmissibles sexuellement. Vous devez quand même lui donner les comprimés d'Option 2^{MD}, si c'est indiqué.

Personnes âgées : Option 2^{MD} n'a pas été étudié dans cette population.

Enfants : Option 2^{MD} n'a pas été étudié dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patientes présentant une hypersensibilité à l'ingrédient actif du médicament, le lévonorgestrel, ou à l'un des ingrédients de la formulation d'Option 2^{MD}. Pour une liste complète, veuillez consulter la rubrique FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE de la présente monographie de produit.
- Les femmes enceintes ou qui pourraient l'être. Cette méthode ne doit pas être utilisée par une femme qui est enceinte suite à un précédent rapport sexuel. Un test de grossesse devrait être effectué avant la prise d'Option 2^{MD}.
- Les patientes souffrant de saignement vaginal anormal non diagnostiqué. Un test de grossesse devrait être effectué avant la prise d'Option 2^{MD}.

Les contraceptifs oraux à base de progestine seulement sont utilisés comme méthode contraceptive régulière sur une plus longue durée, et sont contre-indiqués dans certaines conditions (maladies hépatiques aiguës ou antécédents de tumeurs hépatiques malignes ou bénignes, cancer du sein diagnostiqué ou suspecté et saignement vaginal anormal non diagnostiqué). On ne sait pas si les mêmes conditions s'appliquent au traitement Option 2^{MD} qui est constitué de deux pilules de progestine prises en urgence, mais ces risques doivent être pris en compte si Option 2^{MD} doit être administré plusieurs fois.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Option 2^{MD} n'est pas efficace en tant qu'agent abortif. Les patientes doivent être avisées qu'Option 2^{MD} ne procure aucune protection contre l'infection au VIH (sida) et les autres infections transmissibles sexuellement.

L'utilisation de contraceptifs oraux cycliques combinés contenant de l'œstrogène et de la progestine est associée à une augmentation des risques de plusieurs maladies graves, comprenant les troubles thromboemboliques et cardiovasculaires (par ex., thrombophlébite, embolie pulmonaire, troubles cérébrovasculaires, ischémie myocardique, thrombose mésentérique, thrombose rétinienne), la néoplasie hépatique et la maladie vésiculaire. Ces maladies n'ont pas été associées à l'utilisation régulière de contraceptifs oraux à base de progestine seulement, mais on ne sait pas si une utilisation à court terme (une seule prise) de contraceptifs à forte dose de progestine seulement peut accentuer ce risque. Option 2^{MD} ne contient pas d'œstrogène. Les essais cliniques comparatifs et la pharmacovigilance sur le lévonorgestrel portant sur la contraception postcoïtale et la contraception d'urgence n'ont pas permis d'identifier d'effets indésirables graves jusqu'à présent.

Option 2^{MD} **n'est pas recommandé comme contraceptif régulier.** Le taux de grossesse d'Option 2^{MD} (lévonorgestrel, comprimés de 0,75 mg) est calculé pour une prise unique. Le taux cumulé de grossesse sera plus élevé si Option 2^{MD} est utilisé plusieurs fois.

Migraine et mal de tête : au cours de l'utilisation d'Option 2^{MD}, l'apparition ou l'intensification de la migraine ou le développement de nouveaux schémas persistants, récurrents ou graves nécessite une évaluation de la cause de la migraine et peut nécessiter une nouvelle évaluation de l'utilisation future des pilules de contraception d'urgence.

L'utilisation concomitante d'Option 2^{MD} avec des médicaments contenant de l'acétate d'ulipristal n'est pas recommandée (voir la rubrique *Interactions médicament-médicament*).

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir la rubrique Toxicologie, dans la Partie II : Renseignements scientifiques

Cardiovasculaire

Hypertension : les patientes souffrant d'hypertension artérielle essentielle et dont la tension est bien contrôlée peuvent recevoir des contraceptifs oraux combinés contenant de l'œstrogène et de la progestine, mais seulement sous étroite surveillance. Les contraceptifs oraux à base de progestine seulement ne sont pas contre-indiqués pour ces patientes.

Endocrinien/métabolisme

Diabète : les effets d'Option 2^{MD} sur le métabolisme des glucides ne sont pas connus. Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux à base de progestine seulement éprouvent une légère détérioration de la tolérance au glucose, avec une augmentation de l'insuline plasmique; cependant, les femmes souffrant de diabète sucré, qui sont sous contraceptifs oraux à base de progestine seulement, ne ressentent généralement aucun changement au niveau de leur besoin en insuline. Il faut cependant bien suivre les femmes diabétiques prenant Option 2^{MD}.

Hépatique

À la suite de la prise d'une dose unique de 0,75 mg, il ne semble pas y avoir de métabolisme important du lévonorgestrel dans le foie. Les risques liés à la prise d'Option 2^{MD} chez les femmes avec des antécédents de maladies hépatiques ne sont pas connus. Les femmes avec des antécédents de maladies hépatiques devraient prendre Option 2^{MD} sous surveillance médicale, particulièrement si la méthode doit être administrée plus d'une seule fois.

Fonction sexuelle/Reproduction

Effets sur la menstruation : les cycles de saignements menstruels sont souvent irréguliers chez les femmes qui utilisent les contraceptifs oraux à base de progestine seulement et lors des essais cliniques portant sur le lévonorgestrel comme contraceptif postcoïtal ou d'urgence. Certaines femmes peuvent avoir des pertes vaginales légères quelques jours après la prise d'Option 2^{MD}. Au moment prévu de leurs règles, environ 77 % des femmes sous lévonorgestrel avaient des saignements vaginaux semblables à leurs règles normales, 11 à 12 % ont eu un saignement plus important et 11 % un saignement moins important. La plupart des femmes (78 %) ont eu leur menstruation suivante au

moment prévu ou dans les 5 jours, alors que seulement 4,5 % ont eu un retard de plus de 7 jours par rapport au moment prévu des règles. **En cas de retard dans les règles de plus de 1 semaine, il faut penser à la possibilité d'une grossesse.**

Grossesse ectopique : la grossesse ectopique représente environ 2 % des grossesses rapportées (19,7 sur 1 000 grossesses rapportées). **Jusqu'à 10 % des grossesses rapportées dans des études cliniques portant sur l'utilisation de contraceptifs oraux à base de progestine seulement sont ectopiques.** Cependant, il ne semble pas y avoir d'augmentation du taux de grossesse ectopique après utilisation du lévonorgestrel comme contraceptif d'urgence. Un antécédent de grossesse ectopique ne doit pas être considéré comme une contre-indication à l'utilisation de ce contraceptif d'urgence. Cependant, les médecins doivent garder en tête la possibilité d'une grossesse ectopique chez les femmes qui deviennent enceintes ou qui se plaignent de douleurs dans le bas de l'abdomen après la prise d'Option 2^{MD}.

Grossesse présumée : un test de grossesse doit être effectué en cas de grossesse présumée. On doit conseiller aux femmes de s'abstenir de relations sexuelles ou d'utiliser une autre méthode de contraception jusqu'à leur prochain cycle menstruel normal. En cas de retard du cycle menstruel normal de plus d'une semaine, il faut effectuer un test de grossesse pour confirmer ou non la grossesse et faire un suivi avec un professionnel de la santé. Il faut, s'il y a lieu, donner des conseils sur l'utilisation future régulière de méthodes de contraception.

Populations particulières

Femmes enceintes : Option 2^{MD} n'est pas **un abortif** et ne doit pas être pris par les femmes enceintes, étant donné qu'il ne sera pas efficace. Les études cliniques sur les femmes qui ont pris des contraceptifs oraux contenant du lévonorgestrel de façon accidentelle au début de la grossesse ne suggèrent pas d'effets indésirables du médicament sur le fœtus et il n'y a aucune preuve que la prise lévonorgestrel, comprimés de 0,75 mg comme contraceptif d'urgence puisse avoir un effet indésirable sur une grossesse établie. Cependant, il n'y a pas suffisamment de données pour écarter la possibilité d'effets indésirables sur le fœtus en cas de prise lévonorgestrel par une femme enceinte ou dans le cas d'un échec de la méthode de contraception.

Femmes qui allaitent : l'administration de contraceptifs oraux combinés et de contraceptifs oraux à base de progestine seulement aux femmes qui allaitent a été discutée dans les revues scientifiques¹³. Sept études portant sur l'analyse de la transmission des progestines dans le lait maternel ont été examinées. Des données ont été obtenues aussitôt qu'une semaine après l'accouchement jusqu'à environ six mois après l'accouchement. De très faibles quantités de progestine ont été mesurées dans le lait des mères qui allaitent et qui sont sous contraceptifs à base de progestine seulement. Le lévonorgestrel est transmis du lait maternel aux nourrissons, avec un taux plasmatique chez ceux-ci d'environ 40 % du taux retrouvé dans le lait maternel et environ 1 % à 6 % du taux retrouvé dans le plasma maternel^{13, 14}. Aucun effet indésirable dû aux contraceptifs oraux à base de progestine seulement n'a été trouvé sur la performance de l'allaitement, que ce soit dans la qualité ou dans la

quantité de lait, ou sur la santé, la croissance ou le développement de l'enfant.

Poids corporel de 75 kg et plus : Lors de deux essais cliniques, l'efficacité contraceptive du lévonorgestrel était réduite chez les femmes pesant 75 kg ou plus et inefficace chez les femmes ayant un poids supérieur à 80 kg (voir la rubrique *Essais cliniques*)²¹.

Pédiatrie: aucune donnée n'est disponible.

Gériatrie: aucune donnée n'est disponible.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

En général, il n'y a pas d'effet indésirable grave lié à l'utilisation du médicament à rapporter suite à l'utilisation du lévonorgestrel, soit lors des études cliniques soit en pharmacovigilance. Les effets indésirables les plus communs liés au médicament sont présentés dans les rubriques suivantes.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Régime posologique divisé du lévonorgestrel

Les effets indésirables les plus répandus rapportés lors de l'étude pivot (Étude 92908) portant sur le lévonorgestrel, comprimés de 0,75 mg, lorsqu'il est administré en deux doses de 0,75 mg avec un intervalle de 12 heures, comprenaient :

- *Nausées* : 23 %
- *Douleur abdominale* : 18 %
- *Fatigue* : 17 %
- *Mal de tête* : 17 %
- *Vomissements* : 6 %
- *Saignements entre les règles et cycles menstruels modifiés* : Certaines femmes peuvent avoir

des pertes vaginales légères quelques jours après la prise d'Option 2^{MD}. La majorité des femmes (58 %) auront leurs prochaines règles au moment prévu ou quelques jours plus tôt ou plus tard; en cas de retard dans les règles de plus d'une semaine, la possibilité d'une grossesse devrait être écartée. Les femmes sous Option 2^{MD} sont susceptibles d'avoir des perturbations dans leurs règles.

- *Autres* : endolorissement des seins, étourdissements et diarrhée ont été rapportés chez les femmes sous lévonorgestrel et peuvent être liés au médicament.

Dans cette étude comparative impliquant 1 955 femmes évaluable, l'incidence de nausées et de vomissements était significativement plus faible ($p < 0,01$) chez les femmes sous lévonorgestrel que chez les femmes recevant le traitement Yuzpe. Les effets indésirables rapportés dans d'autres études cliniques comparatives portant sur le lévonorgestrel par Ho et Kwan¹⁰ étaient cohérents avec ceux de l'étude pivot (Étude 92908) (Tableau 1).

Lors des études cliniques comparatives combinées, moins de la moitié des femmes sous lévonorgestrel ont rapporté des nausées par rapport à celles du groupe sous Yuzpe (Tableau 2). La proportion de femmes ayant rapporté des vomissements dans le groupe lévonorgestrel était de seulement le quart de celles du groupe Yuzpe.

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables, par organe, rapportés chez ≥ 1 % des sujets ayant pris une contraception d'urgence : sujets dans des études cliniques comparatives (juin 1998)

Organe/Terme préféré	OMS/HRP 1998 – Étude 92908		Ho et Kwan, 1993	
	Lévonorgestrel N = 977 (%)	Yuzpe N = 979 (%)	Lévonorgestrel N = 410 (%)	Yuzpe N = 424 (%)
Corps, en entier				
Douleur abdominale	172 (17,6)	205 (20,9)	---	---
Fatigue	165 (16,9)	279 (28,5)	98 (23,9)*	156 (36,8)
Syndrome de la grippe	10 (1,0)	9 (0,9)	---	---
Système digestif				
Diarrhée	49 (5,0)	64 (6,5)	---	---
Nausées	226 (23,1)*	494 (50,5)	66 (16,1)*	197 (46,5)
Vomissements	55 (5,6)*	184 (18,8)	11 (2,7)*	95 (22,4)
Système nerveux				
Étourdissements	109 (11,2)	163 (16,6)	76 (18,5)	98 (23,1)
Maux de tête	164 (16,8)	198 (20,2)	---	---
Système urogénital				
Endolorissement des seins	105 (10,7)	118 (12,1)	65 (15,9)	88 (20,8)
Saignements plus importants	133 (15,6)	116 (11,8)	---	---
Hémorragie vaginale	10 (1,0)	12 (1,2)	14 (3,4)	18 (4,2)

*Différence significative, $p < 0,001$

Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables, par organe, rapportés chez ≥ 1 % des sujets ayant pris une contraception d'urgence : sujets dans des études cliniques comparatives (regroupés), mars 1999

Organe/Terme préféré	Lévonorgestrel N = 1 387 (%)	Yuzpe N = 1 403 (%)
Corps, en entier		
Fatigue	263 (19,0)*	435 (31,0)
Système digestif		
Nausées	292 (21,1)*	691 (49,3)
Vomissements	66 (4,8)*	279 (19,9)
Système nerveux		
Étourdissements	185 (13,3)*	261 (18,7)
Système urogénital		
Endolorissement des seins	170 (12,3)	206 (14,7)
Pertes vaginales/saignements	24 (1,7)	30 (2,1)

*Différence significative, $p < 0,001$

L'étude sur la compréhension de l'étiquette du lévonorgestrel en VL (en vente libre)¹⁸ a été effectuée pour déterminer si le lévonorgestrel peut être utilisé de façon sûre et efficace sans la surveillance d'un médecin autorisé. Au total, 540 femmes ont utilisé le produit de l'étude. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Les résultats de cette étude, comparés à ceux de l'étude pivot, indiquent que le type d'effets indésirables ne change pas lorsque le produit est distribué sans prescription. (Tableau 3)

Tableau 3 : Effets indésirables lors de l'étude « utilisation réelle » en VL et étude clinique pivot de l'OMS

Effet indésirable	% des sujets rapportant des effets indésirables	
	Étude « utilisation réelle » en VL WCC/FHI 2002 N = 540	OMS/HRP 1998 Étude 92908 N = 979
Douleur abdominale	14,3	17,6
Asthénie (fatigue)	8,0	16,9
Maux de tête	11,3	5,6
Nausées	12,4	23,1
Vomissements	1,2	5,6
Métrorragie	4,3	---
Étourdissements	3,7	11,2
Tous les autres effets indésirables	29,6	13,5

Administration du lévonorgestrel en dose unique

Lors d'une étude pivot, à double insu, le profil d'innocuité du lévonorgestrel a été comparé suite à l'administration d'une dose unique de 1,5 mg ou de deux doses de 0,75 mg avec un intervalle de 12 heures (Étude 97902). Au total, 2 756 femmes ont utilisé le produit de l'étude. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans l'incidence des effets indésirables entre les deux groupes sous lévonorgestrel.

Tableau 4 : Fréquence des effets indésirables, par organe, rapportés chez ≥ 1 % des sujets ayant pris une contraception d'urgence : sujets de l'étude 97902

	Lévonorgestrel Une dose de 1,5 mg N = 1 379 (%)	Deux comprimés de 0,75 mg de lévonorgestrel administrés avec un intervalle de 12 heures N = 1 377 (%)
Douleur au bas de l'abdomen	183 (13,3)	198 (14,4)
Fatigue	184 (13,3)	182 (13,2)
Diarrhée	53 (3,8)	44 (3,2)
Nausées	189 (13,7)	199 (14,5)
Vomissements	19 (1,4)	19 (1,4)
Étourdissements	132 (9,6)	126 (9,2)
Maux de tête	142 (10,3)	130 (9,4)
Endolorissement des seins	113 (8,2)	115 (8,4)
Saignements plus importants	426 (30,9)	426 (30,9)
Retard dans les règles de plus de 7 jours*	61 (4,5)	61 (4,5)

* Le dénominateur relatif au « Retard dans les règles de plus de 7 jours » est de 1 359 et 1 353, comparativement à 1 379 et 1 377 pour les autres effets indésirables présentés dans le tableau.

Réactions indésirables moins communes liées au médicament et observées lors d'études cliniques (< 1 %)

Le corps en entier : douleur musculaire au dos, influenza, légers étourdissements, engourdissement des extrémités inférieures, migraine (sans autres précisions), rougeurs aux bras, rougeurs à la poitrine, fatigue

Cardiovasculaire : palpitations

Oreille/nez/gorge: otite

Gastro-intestinal : appendicite aiguë, ballonnements dans l'estomac, constipation, polydipsie

Hématologique : nombre de plaquettes élevé, faible taux d'hémoglobine (anémie hypochrome)

Immunitaire : amygdalite aiguë, otite, pharyngite

Endocrinien/métabolisme : augmentation de la glycémie

Système musculo-squelettique : secousses musculaires, crampes dans les jambes

Psychiatrique : pleurs

Fonction sexuelle/reproduction : kyste dans le corps jaune ou hématome, interruption de grossesse ectopique, retard dans les règles, mycose vaginale

Respiratoire : toux, rhinite, sinusite (sans autres précisions)

Peau et appendices: acné, acné aggravée, lèvres gercées, rougeurs

Rénal : présence de sang dans l'urine, cystite, présence de cétones dans l'urine, augmentation des protéines dans l'urine, présence de globules blancs dans l'urine

Effets indésirables liées au médicament identifiées par pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la surveillance après commercialisation du lévonorgestrel. Étant donné que ces effets indésirables proviennent de déclarations spontanées dans une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible de déterminer leur fréquence ou d'établir un lien de causalité entre ces derniers et l'exposition au médicament avec fiabilité.

Troubles gastro-intestinal: distension abdominale, douleur abdominale, diarrhée, nausées vomissements

Troubles généraux et affections liées au site d'administration : fatigue

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : maux de dos

Troubles du système nerveux : étourdissements, maux de tête

Troubles liés à la grossesse, à l'état puerpéral et à la périnatalité : grossesse involontaire

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : endolorissement des seins, dysménorrhée, ménorragie, retard des règles, règles irrégulières, oligoménorrhée, douleur pelvienne, hémorragie utérine, pertes vaginales, hémorragie vaginale

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vue d'ensemble

Aucune étude n'a été publiée sur les interactions médicamenteuses avec le lévonorgestrel. Les stéroïdes contraceptifs sont connus pour être sensibles aux anticonvulsivants, à la griséofulvine, la rifampicine, à d'autres antibiotiques (diminution de l'efficacité) et à l'acétaminophène³. Étant donné que l'efficacité d'Option 2^{MD} peut être diminuée par la prise simultanée de ces médicaments, il est recommandé aux patientes d'effectuer un test de grossesse en cas de retard dans les règles de plus d'une semaine.

Interactions médicament-médicament

Médicaments anticonvulsivants : on a constaté une diminution marquée de l'aire sous la courbe (ASC) du lévonorgestrel à la suite de 12 semaines de traitement avec la phénytoïne et la carbamazépine (42 % et 40 %, respectivement)⁵. Par contre, le valproate de sodium n'a eu aucun effet détectable. Les résultats sont en accord avec les effets connus des médicaments sur l'induction des enzymes hépatiques. Un certain nombre de rapports existe dans les revues scientifiques sur l'échec des contraceptifs chez les femmes utilisant certains anticonvulsivants, dont les plus courants sont la phénytoïne, la primidone et le phénobarbital.

Antibiotiques (voir ci-dessous pour la rifampicine et la rifabutine) : aucun effet cohérent n'a été trouvé lors des études formelles de pharmacocinétique³ sur un certain nombre d'antibiotiques (y compris l'ampicilline, la clotrimoxazole, la tétracycline, la témafloxacin (une quinolone) et la clarithromycine, un macrolide) sur les concentrations plasmiqes de stéroïdes, en particulier l'éthinyl estradiol. Il est impossible, aujourd'hui, d'évaluer pleinement l'impact potentiel des antibiotiques sur l'efficacité en se basant sur les données dans les revues scientifiques.

Rifampicine/rifabutine : la rifampicine est une puissante inductrice d'enzymes et, tout comme avec les médicaments anticonvulsivants, il existe une base moléculaire qui permet de prévoir une interaction avec l'efficacité d'un contraceptif à base de stéroïdes. Les échecs des contraceptifs oraux, les anomalies des règles et de faibles taux de progestine ont été démontrés chez les sujets traités simultanément avec des contraceptifs oraux et la rifampicine¹³. Le métabolisme du lévonorgestrel est augmenté avec l'utilisation concomitante de rifabutine.

Acétaminophène : le paracétamol est principalement métabolisé par conjugaison avec les acides sulfurique et glucuronique et possède donc la capacité de nuire au métabolisme de l'éthinyl estradiol. Cependant, aucun effet semblable sur le lévonorgestrel n'a été identifié dans la même étude¹⁵.

L'acétate d'ulipristal est un modulateur des récepteurs de la progestérone qui peut interagir avec l'activité progestationnelle du lévonorgestrel. Par conséquent, l'utilisation concomitante du lévonorgestrel et des médicaments contenant de l'acétate d'ulipristal n'est pas recommandée.

Interactions médicament-aliment

Aucune étude pharmacocinétique formelle sur l'effet des aliments n'a été effectuée. On suppose que l'efficacité est indépendante de l'heure des repas, étant donné qu'aucune indication n'a été donnée aux participantes concernant l'heure d'administration par rapport aux repas lors des études cliniques primaires portant sur cette indication.

Interactions médicament-herbe médicinale

L'utilisation concomitante de *Hypericum perforatum* (millepertuis) peut diminuer l'efficacité d'Option 2^{MD}.

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été étudiées.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

L'utilisation de contraceptifs oraux peut modifier les résultats des analyses de laboratoire. Les analyses de laboratoire doivent être effectuées avant l'administration ou plus de 3 jours après l'administration afin d'éviter une mauvaise interprétation des résultats. Les pathologistes devraient être informés de la thérapie contraceptive lorsque des échantillons obtenus par le test de Papanicolaou (Pap) sont examinés.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Option 2^{MD} peut être administré à tout moment au cours du cycle menstruel.

Posologie recommandée et modification posologique

Deux comprimés d'Option 2^{MD} (lévonorgestrel, 0,75 mg) doivent être pris en même temps, par voie orale, dès que possible, mais dans les 72 heures suivant un rapport sexuel non protégé. La posologie totale pour une dose complète d'Option 2^{MD} consiste en une dose unique de 1,50 mg de lévonorgestrel.

Il faut instruire la patiente d'appeler son prestataire de soins si elle vomit dans les deux heures suivant l'administration du médicament. Une dose additionnelle peut être administrée, selon l'avis du prestataire de soins. Lors des études cliniques, sur les 55 femmes qui ont vomit suite à la prise du lévonorgestrel, 40 ont pris une dose de remplacement. Des analyses statistiques ont démontré que la dose de remplacement n'a pas augmenté l'efficacité de façon importante. En cas de vomissement lors de la prise d'Option 2^{MD}, il est possible qu'une quantité suffisante de l'hormone ait été absorbée, étant donné que la concentration maximale dans le sang est atteinte, après l'administration par voie orale, en 1,6 heure. En cas de vomissement, pour d'autres raisons (telle que la grippe), ou si les comprimés sont visibles dans le vomissement, une dose de remplacement peut être justifiée.

Il faut conseiller à la patiente de s'abstenir de toute autre forme de contraception (par ex., diaphragme ou préservatif) jusqu'au prochain cycle menstruel. La plupart des patientes auront leurs périodes au moment prévu ou dans la semaine précédant ou suivant le moment prévu. En cas de retard de plus d'une semaine du prochain cycle menstruel, il faudrait effectuer un test de grossesse pour confirmer ou non la grossesse et faire un suivi avec un professionnel de la santé.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Il n'existe pas de données sur le surdosage du lévonorgestrel; cependant, il est à prévoir que l'incidence et la gravité des nausées et des vomissements et des perturbations du cycle menstruel seront augmentées. En cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle par des enfants, aucun traitement n'est généralement nécessaire, mais le patient doit être étroitement surveillé par un médecin et un lavage gastrique peut être effectué, s'il est jugé nécessaire.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les contraceptifs d'urgence sont destinés à être utilisés après un échec de la contraception, connu ou présumé, ou après un rapport sexuel non protégé. Ils ne sont pas efficaces chez les femmes enceintes. Option 2^{MD} (lévonorgestrel) agirait comme contraceptif d'urgence principalement en empêchant l'ovulation ou en inhibant la fertilisation (en modifiant le déplacement du sperme dans la trompe de Fallope et/ou de l'ovaire). Il peut également empêcher l'implantation (en modifiant l'endomètre). Il n'est pas efficace une fois le procédé d'implantation amorcé.

Pharmacocinétique

Absorption et distribution :

La biodisponibilité absolue d'Option 2^{MD} chez les humains n'a pas été spécifiquement étudiée. Cependant, dans les revues scientifiques, il a été rapporté que le lévonorgestrel est rapidement et complètement absorbé suite à une administration orale et ne subit pas un métabolisme de premier passage hépatique.

Études à dose unique :

Dans l'étude WCC-PK 001, les chercheurs ont administré des doses uniques de comprimés de 0,75 mg à 16 jeunes femmes en bonne santé. Les mêmes sujets ont reçu du lévonorgestrel à 0,75 mg sous forme de suspension orale, préparée immédiatement avant administration. Le taux et l'étendue de l'absorption suite à l'administration de la suspension étaient plus faibles que ceux mesurés suite à l'administration du comprimé (C_{\max} moyen de $7,52 \pm 4,14$ ng/ml se produisant en moyenne $2,8 \pm 1,1$ heures après administration de la suspension contre $14,1 \pm 7,7$ ng/ml et $1,6 \pm 0,7$ heures après administration des comprimés). Ce schéma a été observé chez 14 patientes sur les 16. (La biodisponibilité plus faible de la suspension orale est attribuée à une taille de particule plus grande dans la substance du médicament micronisé comparativement à celle du comprimé.)

Le volume de distribution (Vd) a été estimé à 260,0 l. Les taux sériques ont diminué avec une demi-vie terminale moyenne de $24,4 \pm 5,3$ heures suite à l'administration sous forme de comprimé et de $27,3 \pm 6,3$ heures suite à l'administration sous forme de suspension.

Les résultats des trois études publiées étaient semblables, les uns aux autres, mais également aux résultats pour les comprimés dans l'étude commanditée par le WCC (Tableau 5). Les demi-vies rapportées étaient plus courtes dans les études à dose unique publiées, d'environ 13 à 14 heures. La durée de l'échantillonnage était plus courte.

Tableau 5 : Résumé des valeurs des paramètres pharmacocinétiques pour les études

Étude	N	Dose	Moyenne (± É.T.)						
			C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	T _α (h)	T _β (h)	Vd (l)	CL (l/h)	ASC _{0-∞} (ng/ml/h)
Étude commanditée par le WCC de la composition commerciale proposée									
WCC- PK 001	16	0,75 mg	14,1 ± 7,7	1,6 ± 0,7	–	24,4 ± 5,3	260,0	7,7 ± 2,7	123,1 ± 50,1
Autres études effectuées avec la composition Gedeon Richter									
He 1990	10	0,75 mg	11,2 ± 3,4	1,9 ± 0,6	1,3 ± 0,6	13,3 ± 3,7	115 ± 41	6,1 ± 1,9	124 ± 43
Landgren 1989	10	0,75 mg	16,0	–	–	14,5	–	–	–
Shi 1988	6	0,75 mg	9,0 ± 2,2	2 ± 4	–	8,9 ± 1,9	88,6 ± 25,6	7,2 ± 2,7	116 ± 41

Étude à doses multiples :

Une étude¹⁶ a également procuré des résultats d'une administration sur sept jours à six jeunes femmes en bonne santé. Les taux sériques au Jour 7 étaient quelque peu inférieurs aux taux du Jour 1 (valeur C_{max} moyenne de 9,0 ng/ml pour le Jour 1; C_{max} moyen de 5,3 ng/ml pour les valeurs corrigées du Jour 7), et une demi-vie plus longue a été rapportée (moyenne de 12,6 heures au Jour 7). L'équilibre dynamique a été atteint au quatrième jour, sans accumulation non anticipée.

Le lévonorgestrel, administré par voie orale, est retrouvé dans le lait maternel à des taux approchant un rapport plasma/lait de 100:15.

Métabolisme : à la suite de la prise d'une dose unique, il ne semble pas y avoir de métabolisme important du lévonorgestrel dans le foie. Les métabolites principaux sont le 3a,5b- et 3a,5a-tétrahydrolévonorgestrel, alors que le 16b-hydroxynorgestrel est également identifié. Ensemble, ceux-ci comptent pour moins de 10 % du taux plasmiq ue parent. Des métabolites dans l'urine, hydroxylés aux positions 2a et 16b, ont également été identifiés. De petites quantités de métabolites sont présentes dans le plasma sous forme de conjugués sulfates et glucuronides.

Populations particulières et états pathologiques

Effets de l'âge : étant donné la fourchette d'âge des femmes participant à l'étude (19 à 44 ans), et étant donné que la population cible du contraceptif d'urgence lévonorgestrel est comparable, les effets de l'âge n'ont pas été évalués.

Race : les paramètres pharmacocinétiques ont été résumés séparément par race (Tableau 6). La race n'a pas été précisée dans les trois études publiées. Deux études ont été effectuées en Chine, et vraisemblablement, les 16 sujets étaient toutes des Chinoises. De même, on présume que les dix sujets participants dans l'étude en Suède sont de race blanche. Il a été suggéré que des concentrations plus faibles existent chez les sujets asiatiques. Ces observations doivent être interprétées avec prudence, cependant, étant donné que dans l'étude effectuée aux États-Unis, il y avait seulement un sujet asiatique, et que la méthodologie dans les autres études était différente.

Tableau 6 : Résumé des valeurs de paramètres de pharmacocinétique de comprimés du lévonorgestrel 0,75 mg en dose unique

Paramètres	WCC-PK 001			Landgren, 1989	He, 1990	Shi, 1988
	De race blanche (É.-U.) (N = 9)	De race noire (É.-U.) (N = 6)	Asiatique/Insulaire du Pacifique (É.-U.) (N = 1)	(Suède) (N = 10)	(Chine) (N = 10)	(Chine) (N = 6)
C _{max} (ng/ml)	15,9	12,2	9,4	16,0	11,2 ± 3,4	9,0 ± 2,2
T _{max} (h)	1,8	1,4	1,3	—	1,9 ± 0,6	2-4
ASC _{0-∞} (ng/ml/h)	131,5	120,7	62,5	—	124 ± 43	116 ± 41
Demi-vie (h)	24,6	24,5	22,9	14,5	13,3 ± 3,7	8,9 ± 1,9
CL (l/h)	6,4	7,2	12,0	—	6,1 ± 1,9	7,2 ± 2,7

Insuffisance rénale et hépatique : aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été effectuée chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Étant donné que le produit est administré sous forme d'une dose unique de traitement, il n'y a pas lieu de s'inquiéter de la possibilité d'accumulation qui pourrait survenir chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique sous traitement chronique.

Poids corporel de 75 kg et plus : Lors de deux essais cliniques, l'efficacité contraceptive du lévonorgestrel était réduite chez les femmes pesant 75 kg ou plus et inefficace chez les femmes ayant un poids supérieur à 80 kg (voir la rubrique *Essais cliniques*)²¹.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposez les comprimés d'Option 2^{MD} entre 15 °C et 30 °C (59 à 86 °F).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Présentation : le comprimé est de couleur blanc à blanc cassé, rond, plat biseauté, non recouvert avec « L840 » imprimé en creux sur un côté et l'autre côté est lisse.

Emballage : les comprimés d'Option 2^{MD} (0,75 mg de lévonorgestrel) sont disponibles dans un paquet de deux comprimés chacun dans du papier ou du film d'aluminium .

Composition : chaque comprimé d'Option 2^{MD} contient 0,75 mg d'un ingrédient stéroïde actif unique, le lévonorgestrel [18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one,13-éthyl-17-hydroxy-(17 α)-(-) -], une progestérone complètement synthétique. Les ingrédients inactifs présents sont la silice colloïdale, le stéarate de magnésium, l'amidon de maïs, le lactose monohydraté et la polyvidone.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

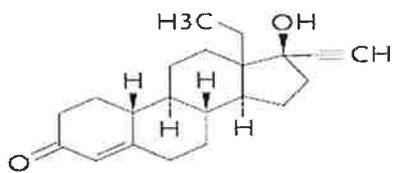
Nom propre : lévonorgestrel (USAN), progestine (INN, BAN)

Nom chimique : 18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one, 13-éthyl-17-hydroxy-(17 α)-(-)-

Formule moléculaire : C₂₁H₂₈O₂

Masse moléculaire : 312,45 g/mol

Formule développée:



Propriétés physicochimiques :

Description : poudre cristalline blanche ou presque blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme, très peu soluble dans l'éthanol et le chlorure de méthylène.

Point de fusion : 232 à 239 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude croisée à répartition aléatoire, en deux périodes, à deux traitements portant sur la biodisponibilité des comprimés du lévonorgestrel 0,75 mg (Perrigo International) et de Plan B^{MD} 0,75 mg (Paladin Labs Inc., Canada) administré sous forme de comprimé de 1 x 0,75 mg a été effectuée chez des sujets sains dans des conditions de jeûne (n = 29). Les résultats de cette étude de biodisponibilité comparative sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Lévonorgestrel (1 x 0,75 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test* (n = 29)	Référence† (n = 29)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC ₀₋₇₂ (pg·hr/ml)	139424,65 154253,81 (54,99)	127001,48 138964,42 (48,03)	104,14 %	96,49 % à 112,40 %
ASC _I (pg·hr/ml)	153990,32 172045,19 (61,98)	139133,43 155196,82 (53,88)	101,01 %	95,49 % à 106,84 %
C _{max} (pg/ml)	11317,19 12008,28 (34,78)	11153,08 12030,34 (38,67)	101,94 %	94,93 % à 109,46 %
T _{max} [§] (h)	1,50 (0,50 à 4,05)	1,50 (0,75 à 4,00)		
T _½ [¶] (h)	26,83 (19,45)	26,36 (17,11)		

* 1 comprimé de lévonorgestrel 0,75 mg (Perrigo) (Cipla, Goa Inde)

† 1 comprimé de Plan B 0,75 mg (Paladin Labs Inc – Canada)

§ Exprimé sous forme de moyenne (min – max) uniquement

¶ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) uniquement

Régime posologique divisé du lévonorgestrel

Données démographiques de l'étude et conception de l'étude

Des études comparatives ont évalué un traitement à deux comprimés du lévonorgestrel, comprimés de 0,75 mg spécifiquement pour la contraception d'urgence. Les deux études étaient des études à répartition aléatoire portant sur la comparaison du traitement lévonorgestrel au traitement standard Yuzpe de contraceptifs oraux combinés à dose élevée.

Étude pivot (Étude 92908)

L'étude pivot a été effectuée entre 1995 et 1997 dans 21 centres cliniques dans 14 pays, sur 5 continents. L'étude comparative précédente effectuée par Ho et Kwan a démontré que le lévonorgestrel, seul, était au moins aussi efficace qu'un traitement associant l'éthinyl estradiol et le lévonorgestrel (le traitement Yuzpe), et qu'il était associé à une incidence beaucoup plus faible de nausées, de vomissements et d'autres effets indésirables. La taille de l'échantillon dans l'étude Ho et Kwan, qui était de 834 femmes, était cependant trop petite pour permettre de détecter une différence au niveau de l'efficacité du lévonorgestrel. L'étude clinique pivot a donc été lancée.

Lors de l'étude pivot, un total de 1 998 femmes ont été recrutées, comprenant 1 001 dans le groupe lévonorgestrel et 997 dans le groupe Yuzpe; entre 42 et 200 femmes ont été recrutées à chaque centre. Parmi les femmes recrutées, l'état de grossesse était inconnu chez 43 des femmes qui ont été perdues de vue au cours du suivi. Les 100 violations de protocole comprenaient 4 femmes qui étaient enceintes à l'admission, mais ceci n'a été découvert qu'après leur arrêt de l'étude (1 dans le groupe lévonorgestrel et 3 dans le groupe Yuzpe) et 5 qui étaient enceintes lors de l'arrêt, mais dont l'état de grossesse à l'admission était inconnu (2 dans le groupe lévonorgestrel et 3 dans le groupe Yuzpe). Ces 5 femmes ont été exclues de la population pour l'analyse de l'efficacité primaire, qui comprenait donc 976 femmes dans le groupe lévonorgestrel et 979 femmes dans le groupe Yuzpe. Parmi ces 1 995 femmes, 698 ont utilisé le traitement de façon incorrecte.

Étude Ho et Kwan

Dans l'étude Ho et Kwan, 440 femmes ont été recrutées dans chaque groupe. Parmi celles-ci, 46 ne sont jamais retournées au centre après l'admission et ont été exclues de l'analyse. Aucune des femmes n'était enceinte lors de l'admission.

Étude « utilisation réelle » en VL

Une étude « utilisation réelle » en VL¹⁸ a également été effectuée pour déterminer si le lévonorgestrel peut être utilisé de façon sûre et efficace sans la surveillance d'un médecin autorisé. Cette étude a été effectuée en l'an 2000 dans 5 filiales du « Planned Parenthood Federation of America », situées dans des régions géographiquement diverses des États-Unis et dans 5 pharmacies dans l'État de Washington, aux États-Unis.

Résultats de l'étude

Études pivot et Ho et Kwan

Aucune différence dans les caractéristiques de référence n'a été détectée entre les groupes dans la population de l'analyse primaire de l'efficacité, dans les deux études. Dans les deux études, l'âge moyen était d'environ 27 ans, et de nombreuses participantes avaient déjà été enceintes. La race des femmes dans ces deux études était très différente étant donné l'emplacement des centres d'étude. Dans les deux études, environ la moitié des participantes ont demandé une contraception d'urgence parce qu'elles n'avaient pas utilisé de contraceptifs lors d'un rapport sexuel, et les autres l'ont demandé à cause d'un échec de contraceptif (tel qu'une rupture du préservatif). La distribution du jour du rapport sexuel par rapport à l'ovulation était semblable dans les deux groupes de chaque étude. Dans les deux études, la distribution était biaisée par le fait que plus de femmes avaient eu un rapport sexuel avant l'ovulation qu'après. Dans chaque étude, les deux groupes étaient semblables pour le moment du rapport sexuel ou du traitement reçu. Lors de l'étude pivot, un peu moins de la moitié a commencé le traitement dans les 24 heures après le rapport sexuel, alors que dans l'étude Ho et Kwan, presque deux tiers l'ont fait.

Dans l'étude pivot, 31 femmes (3,2 %) du groupe Yuzpe sont devenues enceintes et 11 (1,1 %) sont devenues enceintes dans le groupe lévonorgestrel. Le risque relatif de grossesse dans le groupe Yuzpe était 2,8 plus élevé que dans le groupe lévonorgestrel, avec une borne de 1,53 et un intervalle de confiance de 95 %. Étant donné que la borne de l'intervalle de confiance inférieur était supérieure à 0,5, le traitement lévonorgestrel a été considéré comme aussi efficace que le traitement Yuzpe. Le fait que cette borne était supérieure à 1 a été considéré comme une preuve importante que le traitement lévonorgestrel était plus efficace que le traitement Yuzpe.

Le traitement ne doit pas être retardé étant donné que l'efficacité de celui-ci peut diminuer si l'intervalle entre le rapport sexuel et le début du traitement augmente. L'efficacité est optimale lorsque le traitement est administré dans les 24 heures suivant un rapport sexuel non protégé (95 % des grossesses prévues évitées), et diminue quelque peu durant chaque période de 24 heures suivantes (empêche 61 % des grossesses prévues, lorsque le médicament est pris dans la période de 48 à 72 heures).

Dans l'étude Ho et Kwan, 12 femmes (2,9 %) sont devenues enceintes dans le groupe lévonorgestrel et 15 (3,5 %) sont devenues enceintes dans le groupe Yuzpe.

Grossesse ectopique

La grossesse ectopique est un risque potentiel lors de l'utilisation de la contraception à base de progestine seulement; cependant, les rapports sur les grossesses ectopiques sont rares. Il ne semble pas que les femmes ayant recours à la contraception d'urgence soient plus à risque que celles de la population non traitée. Les études comparatives et non comparatives ont été examinées quant au risque de grossesse ectopique. Si la grossesse ectopique se produit dans 10 % des grossesses, telle qu'il est décrit dans les revues scientifiques¹³, 3 grossesses ectopiques auraient été identifiées dans les 5 études effectuées par l'OMS/HRP. Or, aucune n'a été observée. Sur les 30 grossesses rapportées dans les 30 autres petites études portant sur le lévonorgestrel 0,75 mg qui ont été examinées, aucune grossesse ectopique n'a été rapportée. Une seule grossesse ectopique est rapportée dans les revues scientifiques. Il ne semble pas y avoir d'augmentation du taux de grossesse ectopique après utilisation du lévonorgestrel comme contraception d'urgence. Il n'y a eu également aucun signalement d'anomalies congénitales dans les études cliniques dont il est question ici.

Étude « utilisation réelle » en VL

Lors de l'étude « utilisation réelle » en VL, 665 femmes ont été examinées, 585 ont été admises dans l'étude et 540 ont utilisé le produit au moins une fois. L'objectif principal était d'estimer la fréquence des utilisations incorrectes et contre-indiquées du lévonorgestrel lorsqu'il est administré dans des conditions de VL simulées. Les objectifs secondaires étaient d'estimer l'incidence de l'utilisation répétée, la grossesse et les effets indésirables. L'étiquette a été rédigée de façon à être compréhensible par des femmes peu éduquées. Les femmes n'ont reçu ni dépistage médical ni conseils avant de recevoir le produit.

Les antécédents reproductifs et contraceptifs étaient semblables dans la population de l'étude et étaient constitués d'une grande diversité de caractéristiques démographiques représentatives de la population des femmes aux États-Unis. Environ 68 % des patientes participant à l'étude n'avaient jamais été enceintes avant la première sélection et plus de 80 % n'avaient pas d'enfants vivants. Au total, 92 % des femmes ont déclaré avoir utilisé une méthode contraceptive dans le mois précédant l'admission et 60 % ont déclaré avoir eu des rapports sexuels sans contraception au moins une fois au cours de ce mois. Environ 16 % des femmes avaient des règles irrégulières.

La contre-indication a été constatée chez 1,3 % des utilisatrices et la mauvaise utilisation chez 7 % d'entre elles. Huit sujets ont utilisé le produit deux fois et deux l'ont utilisé trois fois au cours de l'étude; la raison de chaque utilisation répétée était cohérente avec les indications d'utilisation décrites sur l'étiquette du produit. Dix utilisatrices du produit (1,9 %) sont devenues enceintes au cours de

l'étude. Les effets indésirables rapportés par plus de 5 % des sujets consistaient en douleurs abdominales, maux de tête, nausées et asthénie. Ces résultats étaient cohérents dans tous les sous-groupes de la population de l'étude définis par l'âge, la race, l'ethnie et le niveau d'éducation. Il n'y a eu aucun effet indésirable grave.

Dans des conditions de VL simulées, l'incidence de l'utilisation contre-indiquée était extrêmement faible, l'incidence de l'utilisation incorrecte était également très faible comme l'était l'utilisation répétée. Le taux de grossesse et le schéma des effets indésirables étaient cohérents avec les résultats des études précédentes portant sur le produit.

Administration du lévonorgestrel en dose unique

Données démographiques de l'étude et conception de l'étude

Étude pivot (Étude 97902)

Étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu pour évaluer et comparer l'efficacité et l'innocuité du lévonorgestrel en tant que contraception d'urgence suite à l'administration d'une dose unique de 1,5 mg, mais également lorsque deux doses de 0,75 mg chacune sont administrées avec un intervalle de 12 heures. Cette étude a été réalisée dans 15 cliniques de planification familiale en Chine, Finlande, Géorgie, Hongrie, Inde, Mongolie, Slovénie, Suède, Suisse et le RU entre 1998 et 2001. Entre 41 et 149 sujets ont été recrutés dans chaque centre.

Au total, 2 756 femmes en bonne santé, qui avaient besoin d'une contraception d'urgence ont été affectées au hasard dans l'un des deux groupes de dosage, parmi lesquelles 1 379 devaient recevoir une dose unique de 1,5 mg de lévonorgestrel et 1 377 deux doses de 0,75 mg de lévonorgestrel. En tout, 41 sujets (1,5 %) ont été perdus de vue au cours du suivi et le résultat du traitement était inconnu. Parmi celles-ci, 22 étaient dans le groupe à dose unique de lévonorgestrel et 19 dans le groupe de deux doses de lévonorgestrel. Trois femmes (0,1 %) ont été identifiées comme ayant eu des rapports sexuels après la date prévue de leurs règles et ont été considérées comme retirées de l'étude étant donné qu'elles ont été traitées par erreur (c'est-à-dire qu'elles n'avaient pas besoin de contraception d'urgence). Parmi ces 3 sujets, 1 était dans le groupe de deux doses de lévonorgestrel et 2 étaient dans le groupe à une dose de lévonorgestrel. La population à traiter, dans les deux groupes, était donc de 1 356.

Il y a eu 156 violations de protocole chez 144 sujets. Celles-ci consistaient principalement en d'autres rapports sexuels non protégés (31 dans le groupe à dose unique et 30 dans le groupe à deux doses) et l'utilisation de l'abstinence périodique dans le cycle courant (23 dans le groupe à dose unique et 37 dans le groupe à deux doses).

Résultats de l'étude

Les caractéristiques de référence étaient semblables pour les sujets répartis aléatoirement dans chaque groupe. L'âge moyen était de 27 ans, le poids moyen de 56 kg, la taille moyenne de 163 cm et la durée moyenne des règles était de 5 jours. La durée moyenne du cycle était de 29,2 jours dans le groupe à dose unique et 29,3 dans le groupe à deux doses. Dans ces deux groupes, 54 % étaient des Chinoises, 34 % de race blanche et 12 % Asiatiques ou de race noire.

Dans le groupe à dose unique, 53,3 % des sujets ont demandé une contraception d'urgence parce qu'elles n'avaient pas utilisé un contraceptif pendant un rapport sexuel, et 36,4 % l'ont demandé à cause d'un échec du contraceptif. Les chiffres correspondants dans le groupe à deux doses étaient de 50,6 % et 39,5 %, respectivement.

Dans le groupe à dose unique 45,9 % des sujets ont demandé un traitement dans les 24 h, 27,8 % dans les 48 h, 14,7 % dans les 72 h, 6,4 % dans les 96 h et 4,6 % ont demandé un traitement après 97 h. Les chiffres correspondants dans le groupe à deux doses étaient de 42,2 %, 26,6 %, 18,4 %, 7,4 % et 4,6 %, respectivement.

La proportion de grossesses évitées était de 81,9 % (IC : 72,1 % à 88,9 %) dans le groupe à dose unique de lévonorgestrel et de 77,3 % (IC : 66,3 % à 85,5 %) dans le groupe à deux doses de 0,75 mg, avec un risque relatif de grossesse de 0,83 (IC : 0,46 à 1,50) dans le groupe à dose unique de lévonorgestrel comparativement au groupe à deux doses de 0,75 mg.

Les deux traitements au lévonorgestrel étudiés sont très efficaces comme contraception d'urgence. Les deux études ont démontré que le traitement consistant en une dose unique de 1,5 mg de lévonorgestrel a une efficacité semblable au traitement consistant en deux doses de 0,75 mg de lévonorgestrel. Il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes de lévonorgestrel ($p > 0,6$).

Lorsqu'on compare l'efficacité du traitement chez les femmes qui ont débuté le traitement dans les 3 jours suivant un rapport sexuel non protégé et celles qui ont commencé le traitement avec un retard de 4 à 5 jours, une tendance vers la diminution de l'efficacité a été identifiée, même si la différence en efficacité n'était pas statistiquement significative.

Pour tous les groupes de traitement combinés, il y avait une tendance significative dans le taux de grossesses dans les 5 jours suivant le rapport sexuel non protégé dans chaque groupe d'efficacité, démontrant une augmentation du taux de grossesse par jour écoulé depuis le rapport sexuel non protégé. Une tendance similaire a été démontrée lorsque les deux traitements au lévonorgestrel ont été combinés.

Analyse a posteriori de l'efficacité selon le poids

L'analyse a posteriori (21) des données publiées de deux études cliniques (22, 23) évaluant l'efficacité du lévonorgestrel à 1,5 mg (une seule dose) et à 0,75 mg (2 doses à 12 heures d'intervalle) a soulevé des questions concernant l'efficacité des contraceptifs d'urgence renfermant du lévonorgestrel comme unique ingrédient actif chez les femmes ayant un poids élevé.

Une analyse approfondie des données (24) a révélé que l'efficacité contraceptive du lévonorgestrel était réduite chez les femmes pesant 75 kg ou plus et inefficace chez les femmes ayant un poids supérieur à 80 kg, comme l'indique le tableau qui suit.

Tableau 7 : Taux de grossesse (intervalle de confiance [IC] à 95 %) par catégorie de poids

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Études in vivo chez l'animal

Le lévonorgestrel est actif dans les tests standard portant sur l'activité de la progestérone, agit comme une vraie progestine lorsqu'il est testé dans le maintien de la grossesse, et n'est ni œstrogénique par lui-même ni métaboliquement converti en œstrogène. Les études non cliniques portant sur l'utilisation du lévonorgestrel ou du norgestrel ont démontré que le lévonorgestrel, administré par voie sous-cutanée ou oralement, imite les caractéristiques principales de la progestérone parce qu'il se fixe aux récepteurs de la progestérone et entraîne des transformations glandulaires au niveau de l'endomètre. En outre, le lévonorgestrel maintient la grossesse dans un modèle animal approprié et retarde l'implantation des blastocystes. Le lévonorgestrel inhibe également l'ovulation, la sécrétion de gonadotrophine et possède une activité contraceptive comme il a été démontré dans un certain nombre de systèmes biologiques. Les paramètres qualitatifs et quantitatifs de la pharmacologie reproductive du lévonorgestrel ont été établis par des études complètes chez le lapin, le rat et la souris.

Le lévonorgestrel peut augmenter le poids de l'utérus, mais ne se fixe pas au récepteur de l'œstrogène et ne requiert pas la kératinisation de l'épithélium vaginal. Une activité anti-œstrogénique contre les effets vaginaux et utérins de l'œstrone et de l'estradiol a été démontrée suite à l'administration parentérale du lévonorgestrel. Cet antagonisme œstrogénique suggère une action semblable à celle de la progestérone. Cependant, il n'y a pas de données pour soutenir un antagonisme des tumeurs mammaires, les surstimulations de l'utérus ou les cataractes. Le lévonorgestrel peut se lier aux récepteurs androgéniques et possède des effets androgéniques anaboliques tels que la protection de la masse osseuse de l'ostéopénie dans un modèle animal. Cependant, le lévonorgestrel inhibe l'ovulation à des doses bien plus faibles que celles qui sont nécessaires pour produire des effets androgéniques et anaboliques dans des tissus cibles adéquats. Lors d'un certain nombre d'autres évaluations standard de l'activité endocrine, il a été démontré que le lévonorgestrel ne possède aucune activité glucocorticoïde, minéralocorticoïde et antiminéralocorticoïde *in vivo*, même s'il se lie au récepteur du glucocorticoïde (aldostérone).

Le profil qualitatif du lévonorgestrel par rapport à la fonction sexuelle est résumé dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Profil qualitatif, non clinique et pharmacologique du lévonorgestrel par rapport aux fonctions sexuelles

Test	Activité
Activité ressemblant à la progestine	
<i>In vivo</i>	Active
Liaison au récepteur	Active
Contraception	
<i>In vivo</i>	Active
Inhibition de la fertilité	
Inhibition des gonadotrophines	Active
Inhibition de l'ovulation	Active
Changement dans le cycle œstral	Active
Activité anabolique ou ressemblant à l'androgène	
<i>In vivo</i>	Certaines actives, d'autres inactives
Liaison au récepteur	Certaines actives, d'autres inactives
Activité anti-androgénique	
<i>In vivo</i>	Inactive
Activité œstrogénique	
<i>In vivo</i>	Inactive
Liaison au récepteur	Inactive
Antagonisme à l'œstrogène	
<i>In vivo</i>	Active
Liaison au récepteur	Inactive

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique non clinique du lévonorgestrel a été étudiée par rapport à son développement en tant que contraceptif oral à faible dose. Ces données indiquent une faible biodisponibilité orale du lévonorgestrel chez les animaux en comparaison avec les humains, une élimination dans l'urine et dans la bile de la dose absorbée et la formation de métabolites conjugués. La pharmacocinétique d'une dose unique élevée n'a pas été étudiée chez l'animal.

TOXICOLOGIE

La toxicologie non clinique du lévonorgestrel ou du norgestrel a été étudiée dans un certain nombre d'études chez les rongeurs, les chiens et les singes, y compris une administration répétée d'une durée de 7 ans chez les singes et de nombreuses études portant sur la toxicité par rapport au système reproductif et la mutagénicité. Toutes ces études ont été effectuées dans le cadre du développement non clinique du norgestrel comme contraceptif oral traditionnel ou implant contraceptif. Ces nombreuses données ont été utilisées pour soutenir l'approbation des contraceptifs oraux contenant jusqu'à 500 µg de norgestrel en association avec l'éthinyl estradiol ou 75 µg seul, avec l'intention de l'utiliser en administration chronique.

Le « Toxicology Review Panel of the Special Programme » (OMS) a examiné les données disponibles chez l'animal sur le lévonorgestrel et a conclu que les données toxicologiques et tératologiques provenant des études chez l'animal du lévonorgestrel apportent des preuves suffisantes pour que l'utilisation du lévonorgestrel, comme contraceptif implantable, puisse être considérée comme sans danger. Ces études sur la toxicité sont présentées dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Études sur la toxicité précédemment examinées par la FDA

Titre	Date	Dose de Wy-3707	Durée
Études chez les rongeurs			
Étude de toxicité du norgestrel en association avec l'éthinyl estradiol chez la souris (rapports 10: et 20:1)		0,0002 et 0,0004 % du régime alimentaire	81 à 83 semaines
Études de toxicité chez les rongeurs	6/12/62	0,0125; 0,025 mg/kg	7,5 semaines
Toxicité sous-aiguë de Wy-3707 seul, mélanges de Wy-3707 avec l'éthinyl estradiol, éthinyl estradiol seul chez les rats	6/12/64	0,01; 0,1; 0,2 mg/kg	7 à 10 semaines
Étude de toxicité de Wy-3707 en association avec l'éthinyl estradiol chez les rats (Rapports de 2:1 et 5:1)	7/1/66	0,0001 à 0,0025 mg/kg	36 à 38,5 semaines
Étude de toxicité de Wy-3707 en association avec l'éthinyl estradiol chez les rats (Rapports de 25:1, 20:1 et 2:1)	7/1/66	0,00025; 0,005; 0,001 mg/kg	56 semaines
Étude de toxicité chronique de Wy-3707 chez les rats	7/1/66	0,001; 0,01; 0,05; 0,1 mg/kg	62,5 à 80 semaines
Études de toxicité de Wy-3707 et de l'éthinyl estradiol chez les rats	7/1/66	0,0001 à 0,001 mg/kg	99,5 à 100 semaines
Études de toxicité de Wy-3707 en association avec l'éthinyl estradiol chez les rats (Rapport de 10:1)	7/1/66	0,000 à 0,01 mg/kg	99 à 100 semaines
Études chez les chiens			
Toxicité sous-aiguë chez les chiens	6/2/64	1, 10; 50 mg/kg	6 semaines
Études de toxicité sous-aiguës de Wy-3707 seul et mélanges de Wy-3707 et l'éthinyl estradiol seul chez les chiens	6/17/64	1, 10, 50 mg/kg	6 semaines
Étude de toxicité chronique de Wy-3707 chez les chiens	10/14/65	1, 10, 20 mg/kg	52 à 52,5 semaines
Études de toxicité de Wy-3707 en association avec l'éthinyl estradiol chez les chiens (Rapport de 10:1)	7/1/66	1 ou 2 mg/kg	54 et 104 semaines
Études de toxicité de Wy-3703 et Wy-3707 en association avec l'éthinyl estradiol chez les chiens (Rapport de 20:1)	7/1/66	2 ou 4 mg/kg	25 à 36 semaines
Études de toxicité de Wy-3707 et de l'éthinyl estradiol chez les chiens	7/1/66	0,01; 0,1; 0,2; 1,0 mg/kg	54, 64 et 100/104 semaines
Études de toxicité avec le norgestrel chez les chiens	~1977	0,1; 0,25 mg/kg	7 ans
Études chez les primates			
Étude de toxicité du norgestrel chez les macaques rhésus	~1977	0,02; 0,1; 0,5 mg/kg	7 ans

Études de toxicité aiguë : dans des études à dose unique, la DL₅₀ du norgestrel était de > 5 000 mg/kg, en administration orale chez les rongeurs et le chien. Des études à dose multiples chez la souris, pendant 18 mois, n'ont démontré aucun effet. Chez les rats, à part des effets physiologiques exagérés prévus avec des doses élevées d'œstrogènes, il n'y avait que très peu de preuve de la toxicité du médicament. Parmi les effets identifiés lors de ces études, on peut citer : une diminution du poids de l'hypophyse, des modifications des sécrétions du col de l'utérus et du vagin et des modifications hyperplasiques de l'endomètre. Le taux de croissance et la consommation d'aliments étaient diminués chez les animaux traités au norgestrel à de fortes doses.

Études de toxicité chronique : les données provenant des sept premières années d'une étude de 10 années sur l'administration répétée chez les macaques rhésus, avec du d,l-norgestrel, ont été recueillies pour soutenir l'utilisation clinique du produit comme contraceptif oral. Soixante-quatre macaques rhésus femelles (16/groupe) ont reçu du norgestrel 0 mg, 0,02 mg, 0,1 mg et 0,5 mg/kg/jour sous forme d'un mélange alimentaire pendant 21 jours consécutifs suivis d'une période de 7 jours sans administration (cycle de 28 jours). Il n'y a eu aucun effet lié au norgestrel sur la mortalité, le comportement, les poids corporels moyens, la fonction endocrine ou les examens ophtalmoscopiques. Un certain nombre modifications mineures liées à l'administration ont été identifiées dans l'hématocrite, le temps de Stypven, les temps de thromboplastine partiels activés, les concentrations de fibrinogène et l'excrétion urinaire du 17-hydroxycorticostéroïdes. Il n'y a eu aucun résultat concernant les évaluations brutes et histopathologiques qui indiqueraient une toxicité et l'examen microscopique des frottis du col de l'utérus n'a démontré aucune preuve de néoplasie. Aucun nodule mammaire n'était identifiable par palpation au bout de la première, deuxième, troisième, quatrième, cinquième, sixième et septième année, et il n'y a pas eu d'effet sur le nombre de nodules mammaires palpables ou le mois durant lequel le premier nodule mammaire a été identifié au cours des sept années. La conclusion de l'examen de cette étude par la FDA des États-Unis, indique que l'administration du norgestrel à des guenons pendant 10 ans ne cause pas d'effets fâcheux.

Études sur la carcinogénicité : dans l'étude CF-LP (MTV⁺), on a administré à des souris des doses décrites comme faibles (2 à 5 fois la dose clinique), moyennes (50 à 150 fois la dose clinique) et élevées (200 à 400 fois la dose clinique) pendant 80 semaines, et il n'y a pas eu d'incidence de tumeurs dans aucun tissu. Chez des souris C3HxRIII (MTV⁺) castrées, ayant reçu 0,5 mg/kg de d-norgestrel ou 1 mg/kg de dl-norgestrel dans les aliments, l'incidence des tumeurs mammaires a légèrement augmenté en l'absence de tout effet sur la latence. Chez le rat, l'administration de norgestrel dans les aliments (doses non décrites) pendant 104 semaines n'a pas eu d'incidence sur les tumeurs.

Génotoxicité : le lévonorgestrel n'a révélé aucun potentiel génotoxique dans les tests standards de mutagénicité d'Ames Salmonelle/Microsome.

Toxicité au niveau reproductif : un très grand nombre d'études portant sur la toxicité pour le système reproductif a été effectué par administration répétée de doses afin d'évaluer les effets sur la fertilité des accouplements, la fécondité, la récupération de la fertilité après le traitement, les effets sur le cycle œstral, les effets cladogéniques, mais également les études sur la reproduction classiques de Segment I,

II et III. Les études portant sur les malformations congénitales et la récupération de la fertilité sont les plus pertinentes pour la contraception d'urgence. Dans une étude chez les souris traitées avec jusqu'à 50 fois la dose contraceptive chez les humains, aucune déficience irréversible de la fertilité n'a été observée.

Les études de Segment II ont été effectuées avec des doses répétées pendant l'organogenèse. Aux concentrations nécessaires pour maintenir la grossesse, des effets de virilisation ont été notés et ils étaient considérablement plus forts que ceux avec la progestérone. Deux fœtus sur les 439 fœtus provenant des grand-mères maternelles traitées avec ces taux de norgestrel étaient malformés; un fœtus provenant d'une grand-mère traitée avec 3 mg de norgestrel en sous cutanée présentait une fermeture incomplète de la colonne vertébrale et un fœtus provenant d'une grand-mère traitée avec 3 mg de norgestrel par voie orale avait un crâne peu développé. Les 88 fœtus contrôlés étaient normaux. Des malformations occasionnelles sont survenues dans les groupes sous progestérone, et étaient plus fréquentes chez les mères châtrées. Dans l'étude où le norgestrel a été administré en sous-cutané à partir du Jour 16 jusqu'au Jour 19 de la gestation, il a été démontré que la capacité de provoquer la virilisation chez les fœtus femelles était presque égale à celle de la propionate de testostérone et trois fois supérieure à l'acétate de noréthindrone. L'examen histologique a démontré que le norgestrel à 0,1 mg/jour par voie sous-cutanée, était efficace alors qu'une dose de 10 mg/jour, par voie orale, était inefficace. Il a fallu une dose de 3 mg/jour en sous-cutané pour induire une augmentation de la distance anogénitale macroscopiquement détectable.

RÉFÉRENCES

1. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomized controlled trial of Levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptive for emergency contraception. *The Lancet* 1998; 352:428-33.
2. Bracken M.B. Oral contraception and congenital malformations In offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* 1990 Sep; 76:552-57.
3. Back DJ, Orme ML. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptive. In: *Steroid Contraceptives and Women's Response*. Snow R and Hall P (Éd.). Plenum Press, New York. 1994; p. 103-12.
4. Brenner PF, Mishell DR, Stanczyk FZ, Goebelsmann U. Serum levels of *d*-Norgestrel, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estradiol, and progesterone in women during and following ingestion of combination oral contraceptives containing *dl*-Norgestrel. *Am J Obstet Gynecol*. 1977; 129:133-40.
5. Crawford et coll., résumé par Back et Orme (cité ci-dessus), 1994.
6. Family Health International. Plan B Over-the-Counter Label Comprehension Study. 4 octobre 2001. Manuscrit non publié. Préparé sous contrat avec le Women's Capital Corporation pour les présentations réglementaires.
7. Fotherby K. Levonorgestrel: Clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 28:2031-5.
8. Fotherby K. Pharmacokinetics of gestagens: Some problems. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 163:323-328.
9. He CH, Shi YE, Liao DL, Zhu YH, Xu JQ, Matlin SA, Vince PM, Fotherby K, Van Look PF. Comparative cross-over pharmacokinetic study on two types of postcoital contraceptive tablets containing Levonorgestrel. *Contraception*. 1990; 41:557-67.
10. Ho PC et Kwan MSW. A prospective randomized comparison of Levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Human Reproduction*. 1993; 8:389-392.
11. Hümpel M, Wendt H, Pommerenke G, Weiss C, Speck U. Investigations of pharmacokinetics of Levonorgestrel to specific consideration of a possible first-pass effect in women. *Contraception*. 1978; 17: 207-20.
12. McCann MF. Levonorgestrel literature review. 2 juillet 1998. Manuscrit non publié. Préparé sous contrat avec le Women's Capital Corporation pour les présentations réglementaires.

13. McCann MF, et Potter LS. Progestin-only oral contraception: A comprehensive review. *Contraception*. 1994; 50:S1-S198.
14. Nilsson S, Nygren K, Johansson EDB. D-Norgestrel concentrations in maternal plasma, milk, and child plasma during administration of oral contraceptives to nursing women. *Am J Obstet Gynecol*. 1977; 129:178-84.
15. Rogers SM, Back DJ, Stevenson PJ, Grimmer SF, Fotherby K. Paracetamol interaction with oral contraceptive steroids: Increased plasma concentrations of ethinyloestradiol. *Br J Clin Pharmacol*. 1987; 23:721-25.
16. Shi YE, Zheng SH, Zhu YH, He CH, Yu PP, Fotherby K. Pharmacokinetic study of Levonorgestrel used as a postcoital agent. *Contraception* 1988; 37:359-69.
17. Weiner E, Victor A, Johansson E. Plasma levels of d-Norgestrel after oral administration. *Contraception*. 1976; 14:563-70.
18. Family Health International. Plan B Over-the-Counter Actual Use Study. 30 septembre 2002. Manuscript non publié. Préparé sous contrat avec le Women's Capital Corporation pour les présentations réglementaires.
19. OMS, von Hertzen H, Piaggio G, et coll. Low Dose Mifepristone and Two Regimens of Levonorgestrel for Emergency Contraception: a WHO Multicenter Randomized Trial. *The Lancet* 2002; 360:1803.
20. Monographie de Plan B^{MD}, Teva Women's Health, Inc. Date de rédaction : 17 juillet 2014.
21. Santé Canada, Gouvernement du Canada. Demande de mise à jour de l'étiquette des contraceptifs oraux d'urgence contenant du lévonorgestrel. 25 mars 2014.
22. Anna Glasier, Sharon T. Cameron, Diana Blithe, Bruno Scherrer, Henri Mathe, Delphine Levy, Erin Gainer, Andre Ulmann. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception* 84 (2011) 363-367.
23. Creinin MD, Schlaaf W, Archer DF, et coll. Progesterone receptor modulator for emergency contraception. A randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology* 2006; 108 (5): 1089-1097.
24. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et coll. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 555-562 (voir également les essais cliniques NCT00271583 et NCT00551616 à <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>)

25. Résumé des caractéristiques de Norlevo (comprimés à 1,5 mg), accessible à <http://www.medicines.ie/>.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR
OPTION 2^{MD}**

**Comprimés de lévonorgestrel, 0,75 mg
Norme du fabricant**

Ce fascicule est la partie III d'une « Monographie de produit » en trois parties publiée lorsque la vente d'Option 2^{MD} a été approuvée au Canada. Ce fascicule est spécifiquement conçu pour les consommateurs. Ce fascicule est un résumé et il ne contient pas toutes les informations sur l'Option 2^{MD}. Veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament est utilisé dans les cas suivants :

Option 2^{MD} est un contraceptif d'urgence ou de réserve.

Option 2^{MD} peut prévenir une grossesse en cas d'accident de contraception (tel que la rupture d'un préservatif) ou lorsqu'aucun moyen de contraception n'a été utilisé. Le traitement est **le plus** efficace s'il est utilisé dans les premières 72 heures (3 jours) suivant le rapport sexuel non protégé.

Option 2^{MD} ne peut pas mettre fin à une grossesse en cours. Même s'il n'y a aucune donnée scientifique qui prouve que le lévonorgestrel porte atteinte à un embryon en développement, les femmes enceintes ne doivent pas utiliser ce produit.

Option 2^{MD} ne doit pas être utilisé à la place de moyens contraceptifs normaux. Il ne fonctionne pas aussi bien que la plupart des autres contraceptifs lorsque ceux-ci sont utilisés convenablement.

Mode d'action du médicament :

Option 2^{MD} est un contraceptif d'urgence qui empêche la libération d'un œuf de l'ovaire, ou empêche la réunion du spermatozoïde et de l'ovaire. En outre, Option 2^{MD} peut empêcher l'œuf fertilisé de s'implanter dans la paroi utérine. Option 2^{MD} n'est pas efficace une fois que la grossesse a débuté, c'est à dire, une fois que l'œuf fertilisé s'est fixé à la paroi de l'utérus. **Option 2^{MD} ne provoque pas d'avortement.**

Option 2^{MD} peut être utilisé à la suite d'un rapport sexuel

non protégé, lorsque :

- Aucun contraceptif n'a été utilisé
- Une méthode de contraception n'a pas fonctionné, par exemple :
 - o Rupture, glissement ou une mauvaise utilisation du préservatif
 - o Déplacement, bris ou enlèvement précoce du diaphragme ou de la coiffe
 - o Échec du coït interrompu
 - o Mauvais calcul de la période fertile par les femmes pratiquant l'abstinence périodique
 - o Expulsion du dispositif intra-utérin
 - o Oubli d'une pilule
 - o Retard dans le début d'une nouvelle plaquette de pilules
 - o Retard dans l'obtention d'une injection contraceptive programmée
- En cas d'agression sexuelle (viol)

Dans quels cas l'utilisation de ce médicament est-elle proscrite?

Il ne faut pas utiliser Option 2^{MD} si :

- Votre grossesse est confirmée ou si vous pensez que vous êtes enceinte
- Vous êtes allergique au lévonorgestrel, ou à l'un des ingrédients de la formulation (voir la liste des ingrédients non médicinaux ci-dessous);
- Vous avez des saignements vaginaux anormaux

Quels sont les ingrédients médicinaux de ce médicament?

Le lévonorgestrel

Quels sont les ingrédients non médicinaux de ce médicament?

Dioxyde de silicone colloïde, stéarate de magnésium, amidon de maïs, lactose monohydraté et povidone.

Quelles sont les formes posologiques de ce médicament?

L'emballage contient 2 comprimés de 0,75 mg de lévonorgestrel chacun. Le comprimé est de couleur blanc à blanc cassé, rond, plat biseauté, non recouvert avec « L840 » imprimé en creux sur un côté et l'autre côté est lisse.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions graves

- **Option 2^{MD} ne procure pas de protection contre le VIH/SIDA et les autres maladies sexuellement transmissibles (MST), telles que la syphilis, la gonorrhée, le chlamyde et l'herpès.** Si vous êtes inquiète parce que vous pensez que vous êtes infectée par le VIH/SIDA, ou une autre maladie sexuellement transmissible, veuillez en parler à votre professionnel de la santé et demandez-lui des conseils sur la façon de vous protéger dans le futur.
- **Si vous avez un retard de plus d'une semaine dans vos règles, vous devriez contacter votre médecin et effectuer un test de grossesse.**

AVANT d'utiliser Option 2^{MD}, informez votre médecin ou votre pharmacien si

votre poids est de 75 kg (165 lb) ou plus.

Option 2^{MD} est un contraceptif d'urgence seulement qui ne doit pas être utilisé de façon régulière. Option 2^{MD} n'est pas aussi efficace pour empêcher la grossesse que la plupart des autres moyens de contraception (par ex., pilules orales, DIU, implants ou préservatifs, etc.). Les femmes sexuellement actives ne doivent pas compter sur ce contraceptif comme un contraceptif régulier.

Option 2^{MD} procure seulement une protection à court terme contre la grossesse. Un rapport sexuel après la prise peut toujours entraîner une grossesse si aucun moyen contraceptif n'est utilisé. Vous devez vous abstenir de tout rapport sexuel ou utiliser une autre méthode contraceptive barrière jusqu'à vos prochaines règles prévues pour ne pas vous exposer au risque de tomber enceinte.

AVANT d'utiliser Option 2^{MD}, veuillez parler à votre médecin ou votre pharmacien si vous souffrez des maladies suivantes ou que vous avez déjà souffert de l'une de ces maladies :

- Saignement vaginal inhabituel qui n'a pas encore été diagnostiqué
- Cancer du sein diagnostiqué ou présumé
- Maladie hépatique active ou tumeur hépatique
- Vous êtes diabétique
- Vous souffrez d'hypertension (une maladie du cœur)
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez

- Votre poids est de 75 kg (165 lb) ou plus

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avant de prendre Option 2^{MD}, veuillez parler avec votre médecin ou pharmacien si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants :

Les médicaments qui peuvent diminuer l'efficacité d'Option 2^{MD} sont :

- Les anticonvulsants (phénytoïne, carbamazépine, primidone, phénobarbital),
- Les antibiotiques (ampicilline, cotrimoxazole, tétracycline, témafloxacin, clarithromycine),
- La rifampicine,
- La rifabutine
- La griséofulvine
- *Hypericum perforatum* (millepertuis)
- *L'acétate d'ulipristal*

Si vous avez un retard de plus d'une semaine et que vous preniez l'un de ces médicaments, vous devriez contacter votre médecin ou pharmacien et effectuer un test de grossesse.

Informez votre médecin si vous avez pris Option 2^{MD} dans les 3 jours précédents un test Pap, étant donné que vos résultats peuvent en être affectés.

UTILISATION CORRECTE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Option 2^{MD} peut empêcher la grossesse si les deux comprimés sont pris ensemble dans les 72 heures (3 jours) et de préférence dans les 12 heures, après un accident contraceptif ou un rapport sexuel non protégé (rapport sexuel sans contraceptif). Il ne faut pas retarder le traitement. Plus vous prenez Option 2^{MD} après un rapport sexuel non protégé, plus Option 2^{MD} est efficace.

Option 2^{MD} peut être pris avec un verre d'eau.

Si vous vomissez deux heures après avoir pris Option 2^{MD}, appelez votre médecin ou pharmacien parce que vous aurez peut-être besoin d'une autre dose.

Important : s'il s'est écoulé plus de 72 heures (3 jours) depuis le rapport sexuel non protégé, Option 2^{MD} ne sera peut-être pas efficace. Veuillez consulter votre professionnel

de la santé le plus tôt possible pour parler des autres options.

Même si le risque de grossesse est le plus grand au milieu du cycle mensuel (possiblement dès le 10^e jour après le début de vos dernières règles), vous pouvez tomber enceinte à d'autres moments durant votre cycle. Option 2^{MD} peut être administré à tout moment au cours de votre cycle mensuel si vous vous inquiétez d'une grossesse non voulue.

Le traitement ne provoque pas les règles. Vous pourriez avoir des pertes vaginales quelques jours après la prise d'Option 2^{MD}, mais ce ne sont pas les règles. Vos prochaines règles devraient venir à temps (ou quelques jours plus tôt ou plus tard). Si vous avez un retard de plus d'une semaine dans vos règles ou si vous avez d'autres soucis, veuillez en parler avec un professionnel de la santé. Une utilisation plus qu'occasionnelle (plus d'une fois au cours d'un cycle menstruel ou plus d'une fois par mois) peut perturber votre cycle menstruel (règles).

Si vous êtes sexuellement active et que vous ne souhaitez pas tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception fiable sur une base régulière. Si vous souhaitez avoir plus de renseignements concernant les contraceptifs normaux ou si vous avez de la difficulté à pratiquer une méthode, demandez à votre professionnel de la santé de vous aider à choisir une méthode qui fonctionne pour vous.

Option 2^{MD} est moins efficace chez les femmes pesant 75 kg (165 lbs) ou plus et inefficace chez les femmes dont le poids est supérieur à 80 kg (176 lbs). Si vous pesez 75 kg ou plus, demandez à votre professionnel de la santé de vous conseiller d'autres méthodes contraceptives d'urgence.

Surdosage :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Les symptômes d'un surdosage peuvent comprendre la nausée, les vomissements, le saignement vaginal et peuvent entraîner des perturbations au niveau du cycle menstruel.

EFFETS INDÉSIRABLES ET CE QU'IL FAUT FAIRE

Option 2^{MD} peut causer des effets indésirables temporaires chez certaines femmes. Ces effets indésirables ne durent généralement pas plus de 24 heures.

Effets secondaires courants :

- **Nausées** : chez environ 14 à 23 % des femmes sous Option 2^{MD}.
- **Douleur abdominale** : chez environ 18 % des femmes sous Option 2^{MD}.
- **Fatigue** : chez environ 17 % des femmes sous Option 2^{MD}.
- **Maux de tête** : chez environ 17 % des femmes sous Option 2^{MD}.
- **Étourdissements** : chez environ 11 % des femmes sous Option 2^{MD}.
- **Sensibilité des seins** : chez environ 11 % des femmes sous Option 2^{MD}.
- **Vomissements** : chez environ 6 % des femmes sous Option 2^{MD}.
- **Diarrhée** : chez environ 5 % des femmes qui utilisent Option 2^{MD}.
- **Saignements menstruels irréguliers** : certaines femmes peuvent avoir de légers saignements après avoir utilisé Option 2^{MD}. La majorité des femmes ont leurs prochaines règles au moment prévu ou un peu plus tôt. Lorsqu'Option 2^{MD} est utilisé à répétition (plus d'une fois par cycle menstruel ou par mois), le cycle menstruel peut raccourcir ou rallonger et le flux menstruel peut devenir plus abondant ou plus léger.

Les effets secondaires moins courants sont : la migraine ou un mal de tête intense, la douleur au bas-ventre, les règles douloureuses et les pertes vaginales. Si les symptômes persistent durant plus de 48 heures ou sont intenses, consultez votre professionnel de la santé

Règles en retard : si vous avez un retard de plus d'une semaine dans vos règles, vous devriez contacter votre médecin ou votre pharmacien et effectuer un test de grossesse.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET CE QU'IL FAUT FAIRE

Veuillez appeler immédiatement votre médecin si vous ressentez les symptômes ou les signes d'effets indésirables graves suivants :

- Démangeaisons et éruptions cutanées
- Des crampes ou de fortes douleurs dans votre estomac ou ventre avant vos prochaines règles normales, étant donné que ceci peut être un signe d'une grossesse ectopique (dans la trompe de Fallope), qui est

un problème médical grave

- Hémorragie utérine
- Hémorragie vaginale

STOCKAGE DU MÉDICAMENT

Stockez les comprimés d'Option 2^{MD} entre 15 °C et 30 °C (59 à 86 °F).

Gardez-les hors de la portée des enfants.

Ce fascicule a été préparé par :

Perrigo® International

Allegan Michigan, 49010 É.-U.

Dernière date de révision : 29 août 2014

Fabriqué par : Perrigo® International

Allegan Michigan, 49010 É.-U.

Importé par : Teva Canada Limitée.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet

Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir

- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
- par la poste au: Programme Canada Vigilance

Santé Canada

Indice postal 0701E

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document, en sus de la monographie complète du médicament à l'attention des professionnels de la santé, en communiquant avec le distributeur, Teva Canada Limitée au 1 877-777-9117 (Français) ou sur druginfo@tevacanada.com