

# **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**NorLevo<sup>®</sup>**

**Comprimés de lévonorgestrel**

**à 0,75 mg**

**Norme du fabricant**

**CONTRACEPTIF D'URGENCE**

Fabricant :  
Laboratoire HRA Pharma  
15, rue Béranger  
75003, Paris, France

Distributeur :  
Bayer Inc.  
77 Belfield Road  
Toronto (Ontario)  
M9W 1G6  
Canada

Date de révision :  
14 mars 2014

Date d'approbation :  
19 mars 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 170655

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	13
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	13
RANGEMENT ET STABILITÉ .....	16
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	17
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>18</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	18
ESSAIS CLINIQUES .....	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	24
TOXICOLOGIE .....	28
RÉFÉRENCES .....	32
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE .....</b>	<b>35</b>

# NORLEVO®

Lévonorgestrel

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés à 0,75 mg	Amidon de maïs, lactose monohydraté et povidone. <i>Une liste complète figure à la rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

NorLevo® (comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg) est un contraceptif d'urgence à prendre dans les 72 heures qui suivent un rapport sexuel non protégé ou l'échec présumé ou avéré d'une méthode de contraception, y compris dans les cas suivants :

- rupture ou oubli du condom;
- oubli d'une dose de contraceptif oral;
- expulsion du dispositif intra-utérin;
- retrait trop hâtif ou déplacement du diaphragme ou de la cape cervicale;
- échec de la méthode du coït interrompu;
- rapport sexuel pendant la phase de l'ovulation chez la femme qui utilise la méthode de l'abstinence périodique (méthode des températures);
- agression sexuelle (viol).

Le traitement doit être entrepris sans tarder, car son efficacité diminue lorsque l'intervalle de temps entre la relation sexuelle et le début du traitement augmente. Dans les essais cliniques, la proportion de grossesses évitées après l'utilisation du lévonorgestrel variait de 52% (36) à 85% (5) des grossesses attendues si aucune méthode n'avait été utilisée. L'efficacité semble diminuer avec le temps écoulé depuis l'acte sexuel.

Lors des essais cliniques, l'efficacité contraceptive était réduite chez les femmes pesant 75 kg ou plus et le lévonorgestrel n'était plus efficace chez les femmes pesant plus de 80 kg.

Le taux de grossesse associé aux comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg est calculé en fonction d'une utilisation unique. Le risque cumulatif de grossesse peut augmenter si NorLevo<sup>®</sup> est utilisé à plus d'une reprise. NorLevo<sup>®</sup> n'est pas recommandé à titre de contraceptif courant.

NorLevo<sup>®</sup> n'empêchera pas la grossesse advenant un rapport sexuel ultérieur non protégé. Après avoir utilisé ce produit, la femme doit s'abstenir de tout rapport sexuel ou utiliser une autre méthode contraceptive jusqu'à ses prochaines règles.

**Remarque à l'intention du pharmacien :** Si vous constatez qu'une femme recourt à répétition à la contraception d'urgence (c'est-à-dire régulièrement plus d'une fois par mois) ou qu'elle a pris NorLevo<sup>®</sup> au cours du cycle précédent, vous devriez songer à discuter avec elle de méthodes de contraception plus efficaces. Vous devriez aussi l'inciter à consulter son médecin ou un autre professionnel de la santé pour qu'il la conseille et l'informe sur d'autres méthodes contraceptives et sur la prévention des infections transmissibles sexuellement. NorLevo<sup>®</sup> devrait néanmoins lui être délivré, si cela est indiqué.

Personnes âgées : NorLevo<sup>®</sup> n'a pas fait l'objet d'études chez cette population.

Enfants : NorLevo<sup>®</sup> n'a pas fait l'objet d'études chez cette population.

## CONTRE-INDICATIONS

- NorLevo<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les femmes qui présentent une hypersensibilité au lévonorgestrel ou à l'un de ses excipients. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT dans les pages qui suivent.
- NorLevo<sup>®</sup> (comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg) est contre-indiqué en cas de grossesse avérée ou présumée. Si un rapport sexuel antérieur laisse planer un doute quant à une éventuelle grossesse, particulièrement si des saignements inhabituels ont été récemment constatés, un test de grossesse doit précéder la prise de NorLevo<sup>®</sup>.

Les progestatifs oraux sont couramment utilisés dans la prévention à long terme de la grossesse, mais sont contre-indiqués dans certains cas (p. ex., en présence d'une hépatopathie aiguë, de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes ou d'antécédents de telles tumeurs, de cancer du sein avéré ou présumé et de saignements vaginaux inhabituels d'étiologie inconnue). On ignore si ces contre-indications s'appliquent également à la prise de NorLevo<sup>®</sup>, qui consiste en l'ingestion d'urgence de 2 comprimés progestatifs, mais il convient de peser les risques inhérents si NorLevo<sup>®</sup> doit être administré à plus d'une occasion.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

**NorLevo<sup>®</sup> ne peut mettre fin à une grossesse en cours.**

La contraception d'urgence ne doit être utilisée qu'**occasionnellement** et en aucun cas se substituer à une méthode contraceptive régulière. Il n'est pas recommandé d'utiliser NorLevo<sup>®</sup> de façon répétée au cours d'un même cycle menstruel en raison de la charge hormonale induite que cela occasionnerait à la patiente et du risque de perturbations importantes du cycle menstruel. La contraception d'urgence n'empêche pas systématiquement la grossesse, surtout si la date du rapport sexuel non protégé est incertaine.

L'utilisation de NorLevo<sup>®</sup> ne confère aucune protection contre l'infection au VIH (SIDA) ni toute autre maladie transmissible sexuellement.

L'utilisation de contraceptifs œstroprogestatifs cycliques oraux est associée à une augmentation du risque d'apparition de plusieurs affections graves, incluant la formation de tumeurs hépatiques et des troubles de la vésicule biliaire. Or, NorLevo<sup>®</sup> ne contient pas d'œstrogènes. Aucun lien n'a été établi entre ces troubles et l'utilisation régulière de contraceptifs oraux contenant uniquement un progestatif, mais on ignore si l'utilisation à court terme et à doses élevées d'un tel contraceptif (c'est-à-dire une dose unique de 1,5 mg de lévonorgestrel) accentuerait le risque.

L'utilisation concomitante de NorLevo<sup>®</sup> avec des médicaments contenant de l'acétate d'ulipristal n'est pas recommandée (voir la section *Interactions médicaments-médicaments*)

### Appareil cardiovasculaire

L'utilisation de contraceptifs œstroprogestatifs cycliques oraux est aussi associée à un risque accru de troubles thromboemboliques et cardiovasculaires (p. ex., thrombophlébite, embolie pulmonaire, troubles vasculaires cérébraux, ischémie myocardique, thrombose mésentérique et thrombose rétinienne).

NorLevo<sup>®</sup> ne contient pas d'œstrogènes. Aucun lien n'a été établi entre ces troubles et l'utilisation régulière de contraceptifs oraux contenant uniquement un progestatif, mais on ignore si l'utilisation à court terme et à doses élevées d'un tel contraceptif (c'est-à-dire la prise unique de 2 comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg) accentuerait le risque. Des essais cliniques contrôlés utilisant le lévonorgestrel comme méthode de contraception post-coïtale et d'urgence n'ont pas mis en évidence de réactions cardiovasculaires graves. Des événements thrombotiques ont été rapportés depuis la commercialisation du produit; cependant, aucun lien de causalité avec la prise de NorLevo<sup>®</sup> n'a été établi.

## **Fonction sexuelle/reproduction**

**Effets sur le cycle menstruel :** Certaines femmes peuvent présenter une microrragie quelques jours après avoir pris un contraceptif d'urgence à base de lévonorgestrel. À la date prévue de leurs règles, environ 75 % des femmes ayant fait usage de lévonorgestrel ont eu des saignements vaginaux similaires à leurs règles habituelles, de 12 à 13 %, des saignements plus abondants et 12 %, des saignements plus légers. Approximativement 75% des femmes ont ensuite eu leurs règles survenir plus tôt que prévue, à la date prévue, ou juste un peu plus tard que la date prévue. Toutefois, 19.9% des femmes ont vu leurs règles retarder de plus de 7 jours. **Si les règles tardent de plus de 5 à 7 jours, un test de grossesse est recommandé.**

**Grossesse ectopique :** Les grossesses ectopiques représentent environ 2 % des grossesses signalées. On ignore jusqu'à quel point NorLevo<sup>®</sup> empêche la grossesse ectopique et on ne peut exclure qu'une telle grossesse puisse se poursuivre malgré l'apparition de saignements utérins. En conséquence, NorLevo<sup>®</sup> est déconseillé chez les femmes présentant un risque de grossesse ectopique (antécédents de salpingite ou de grossesse ectopique). Les médecins doivent être conscients de la possibilité d'une grossesse ectopique advenant qu'une femme tombe enceinte ou se plaint de douleurs abdominales basses après avoir pris NorLevo<sup>®</sup>.

**Grossesse présumée :** Il convient de procéder à un test de grossesse et/ou à un examen gynécologique en cas de présomption de grossesse (voir **Effets sur le cycle menstruel**). Il faut conseiller aux femmes de s'abstenir de tout rapport sexuel ou d'utiliser une autre méthode contraceptive après avoir pris NorLevo<sup>®</sup>, et ce, jusqu'à leurs prochaines règles. Si, par suite de la prise de NorLevo<sup>®</sup>, les règles tardent de plus de 5 à 7 jours par rapport à la date prévue, un test de grossesse est recommandé. Au besoin, le médecin conseillera à sa patiente une méthode contraceptive régulière à utiliser ultérieurement.

## **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Ce médicament n'est pas indiqué chez la femme enceinte et ne peut mettre fin à une grossesse en cours. Selon les résultats de plusieurs études épidémiologiques, le risque de malformation congénitale n'augmente pas en cas d'échec des contraceptifs oraux réguliers, dont certains contiennent du lévonorgestrel. Seules quelques grossesses menées à terme ont été documentées dans un tel contexte, et aucun risque accru d'anomalie congénitale n'a été constaté.

**Femmes qui allaitent :** Le lévonorgestrel passe dans le lait maternel. Par conséquent, on suggère à la femme d'allaiter immédiatement avant la prise des comprimés NorLevo<sup>®</sup> et de ne reprendre l'allaitement qu'après un minimum de 8 heures. Le lait extrait durant cet intervalle doit être jeté.

## **Poids corporel de 75 kg et plus :**

Au cours d'essais cliniques, l'efficacité contraceptive était réduite chez les femmes pesant 75 kg ou plus et le lévonorgestrel n'était plus efficace chez les femmes pesant plus de 80 kg (voir la section *Essais cliniques*).

**Enfants :** NorLevo<sup>®</sup> n'a pas fait l'objet d'études chez cette population.

**Personnes âgées :** NorLevo<sup>®</sup> n'a pas fait l'objet d'études chez cette population.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Les pathologistes chargés de l'étude des frottis vaginaux (test de Papanicolaou) doivent être informés de tout récent traitement contraceptif oral.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des réactions indésirables au médicament**

Les réactions indésirables les plus courantes sont les nausées, les douleurs abdominales basses, les céphalées, la fatigue et les étourdissements. Des vomissements ont été signalés chez moins de 8 % des femmes. Ces effets indésirables disparaissent habituellement dans les 48 heures suivant la prise de lévonorgestrel. Une sensibilité mammaire et des saignements (incluant des microrragies), qui peuvent persister jusqu'aux prochaines règles, ont été rapportés chez 5 à 21 % et 28 à 31 % des patientes, respectivement. Un retard de plus de 7 jours des règles a été signalé chez une proportion pouvant atteindre 24 % des patientes.

Des réactions d'hypersensibilité comme un œdème facial/pharyngé et des lésions cutanées ont été rapportées après la prise de NorLevo<sup>®</sup>.

### **Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.*

Le tableau suivant indique la fréquence des réactions indésirables signalées au cours de 2 essais cliniques et de 2 études d'observation menées après la commercialisation du produit (utilisation réelle).

**Tableau 1 : Pourcentage des femmes ayant présenté  $\geq 1\%$  des effets indésirables après la prise de 1,5 mg de lévonorgestrel, soit en une dose de 0,75 mg suivi d'une deuxième dose de 0,75 mg 12h plus tard, soit en une dose unique de 1,5 mg**

Réactions	Essais cliniques				Études observationnelles menées après la commercialisation du produit	
	Essai 1 (1) n = 544 <sup>1</sup>	Essai 2 (2) n = 1359 <sup>2</sup>	Essai 3 HRA2914 -507 (35) N=840 <sup>3</sup>	Essai 4 HRA2914 -513 (36) N=1117 <sup>4</sup>	Étude observationnelle 1 (3) n = 242 <sup>5</sup>	Étude observationnelle 2 (4) n = 299 <sup>6</sup>
Nausées	24,3 %	14 %	26 %	11,3 %	19 %	13 %
Douleurs abdominales basses	15,6 %	14 %	8 %	3,1 % (6,7 %)**	29 %	17 %
Fatigue	NO	14 %	36 %	3,9 %	28 %	20 %
Céphalées	21,3 %	10 %	33 %	18,9 %	22 %	25 %
Étourdissements	12,6 %	10 %	18 %	4,9 %	NO	NO
Sensibilité mammaire	12,9 %	8 %	17 %	1,7 %	21 %	5 %
Vomissements	7,8 %	1 %	2 %	1,1 %	NO	2 %
Règles abondantes	15,5 %	NO	NO	NO	NO	NO
Diarrhée	NO	4 %	12 %	1,5 %	NO	7 %
Saignements	NO	31 %	NO	NO	28 %	28 %
Retard des règles	19,9 %*	5 %	NO	NO	18 %	24 %
Sensibilité au soleil	NO	NO	NO	NO	3 %	NO
Paresthésie des membres inférieurs	NO	NO	NO	NO	4 %	5 %
Douleur utérine	NO	NO	19 %	NO	NO	NO
Dysménorrhée	NO	NO	7 %	14,3 %	NO	NO

<sup>1</sup> Parmi les 1062 femmes prises en compte dans l'évaluation des réactions indésirables, 544 ont reçu une dose unique de 1,5 mg de lévonorgestrel et 518 ont reçu une dose divisée (2 x 0,75 mg de lévonorgestrel, espacé de 12h).

<sup>2</sup> Parmi les 4071 femmes ayant participé à cette étude, 1359 ont reçu une dose unique de 1,5 mg de lévonorgestrel et 1361 ont reçu une dose divisée (2 x 0,75 mg de lévonorgestrel, espacé de 12h).

<sup>3</sup> 840 femmes ont reçu une dose fractionnée (2 x 0,75 mg, espacé de 12h).

<sup>4</sup> 1117 femmes ont reçu une dose unique de 1,5 mg de lévonorgestrel.

<sup>5</sup> Sur les 528 femmes interrogées (données provenant de pharmacies), 242 ont reçu deux doses de 0,75 mg de lévonorgestrel en une seule administration et 282 femmes ont reçu deux doses fractionnées, 4 femmes ont reçu seulement une dose et ont été exclues du tableau.

<sup>6</sup> Sur les 409 femmes interrogées (données provenant de centres de planification familiale), 299 ont reçu deux doses de 0,75 mg de lévonorgestrel en une seule administration.

	Essais cliniques				Études observationnelles menées après la commercialisation du produit	
Douleur nasopharyngée	NO	NO	4 %	2,9 %	NO	NO
Douleur gastrointestinale	NO	NO	2 %	NO	NO	NO
Douleur abdominale haute	NO	NO	NO	4,1 %	NO	NO
Distension abdominale	NO	NO	NO	1,3 %	NO	NO
Somnolence	NO	NO	NO	1,1 %	NO	NO
Douleur pharyngo-laryngée	NO	NO	NO	1,4 %	NO	NO
Migraine	NO	NO	NO	1,3 %	NO	NO
Douleur lombaire	NO	NO	NO	2,4 %	NO	NO
Pertes vaginales	NO	NO	NO	1,5 %	NO	NO

NO = non observé

\* Un délai de plus de 7 jours est considéré comme un retard.

\*\* Douleur abdominale (non-spécifié)

L'analyse des données d'innocuité révèle que l'emploi du lévonorgestrel est sûr, puisque le nombre de réactions indésirables d'intensité légère à modérée signalées pendant les études d'efficacité est demeuré acceptable. Les plus fréquentes ont été les nausées, les vomissements, les étourdissements, la fatigue et les céphalées. L'incidence de réactions indésirables était plus faible dans les groupes ayant reçu le lévonorgestrel que dans ceux qui avaient suivi la méthode Yuzpe. Cependant, certaines, dont la sensibilité mammaire et les saignements intermenstruels ou microrragies, se sont produites à une fréquence similaire dans les deux groupes. Dans l'étude de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) menée en 1998 par Grimes (5), un cas de méningite mortelle sans lien de causalité avec le lévonorgestrel a été rapporté.

Au cours de l'étude de l'OMS (6) comparant 2 schémas posologiques du lévonorgestrel (prise de la deuxième dose 12 et 24 heures après la première), les cas de diarrhée et de sensibilité mammaire ont été plus fréquents dans le groupe ayant reçu la deuxième dose après 12 heures ( $p < 0,05$ ). La fréquence des autres réactions indésirables était par ailleurs analogue dans les 2 groupes.

Un essai ouvert a été mené à Édimbourg (Royaume-Uni) (7). Le critère d'évaluation principal était la tolérance à NorLevo<sup>®</sup> dans un cadre clinique normal. Pour être admissibles, les femmes devaient avoir demandé une contraception d'urgence et ne pas être enceintes. Après avoir pris NorLevo<sup>®</sup> (1 comprimé à 0,75 mg, suivi d'un second après 12 heures), les participantes ont été priées de tenir un journal pendant les 7 jours subséquents et de se présenter à une visite de suivi passé la date prévue de leurs règles.

Parmi les 400 femmes inscrites, 286 ont accepté de remplir le journal demandé (7). La fréquence des symptômes signalés au cours des 4 premiers jours s'établissait comme suit : nausées (4,2 à 21 %), fatigue (6,6 à 17,5 %), céphalées (4,9 à 11,5 %), sensibilité mammaire (4,9 à 7,3 %), étourdissements (0,7 à 5,9 %) et microrragies (2,4 à 4,2 %). La fréquence des vomissements est demeurée très faible. La durée moyenne du cycle menstruel était de 28 jours. Les règles ont tardé de plus de 5 jours chez seulement 15 % des femmes. Aucune autre réaction indésirable particulière n'a été signalée dans cette étude.

Dans une étude menée à double insu (1), 2 schémas posologiques du lévonorgestrel employé à titre de contraceptif d'urgence ont été évalués chez 1118 volontaires : le premier prévoyait la prise de 1 comprimé de lévonorgestrel à 0,75 mg suivi d'un autre 12 heures plus tard (groupe A), et le second, la prise d'une dose unique de 1,5 mg (groupe B). Parmi les 1118 femmes évaluées, seulement 1062 (518 dans le groupe A et 544 dans le groupe B) ont fourni assez de renseignements pour être évaluées dans l'analyse des réactions indésirables et de la survenue des règles subséquentes. Les nausées, les vomissements, les céphalées, la sensibilité mammaire, les douleurs abdominales basses et les ménorragies ont été les réactions indésirables observées après le traitement. Les douleurs abdominales basses, les vomissements et les étourdissements ont été plus fréquents, et les règles, plus abondantes dans le groupe A que dans le groupe B; en revanche, les nausées, les céphalées et la sensibilité mammaire ont été moins fréquentes.

Une étude de l'OMS à double insu (2) a comparé l'efficacité et l'innocuité d'une dose unique de 10 mg de mifépristone (groupe A), de 2 doses de 0,75 mg de lévonorgestrel prises séparément à 12 heures d'intervalle (groupe B) et d'une dose unique de 1,5 mg de lévonorgestrel (groupe C) chez 4136 femmes en bonne santé. Il n'y a pas eu de différence significative quant aux réactions indésirables observées dans les groupes B et C.

L'essai clinique HRA2914-507 (35) était une étude prospective, avec répartition aléatoire, à double-insu et multicentrique conduite aux États-Unis ayant pour objectif de comparer l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'acétate d'ulipristal (50 mg non-micronisé) avec le lévonorgestrel (1,5 mg) utilisé comme contraceptif d'urgence dans les 72 heures suivant un acte sexuel non-protégé. Deux comprimés de 0,75 mg de lévonorgestrel étaient administrés à 12 heures d'intervalle, et constituaient le groupe contrôle de l'essai afin d'assurer le caractère contrôlé de l'essai. L'administration de l'acétate d'ulipristal était suivie de celle d'un placebo 12 heures plus tard. Le médicament et le placebo étaient placés dans une capsule opaque et administrés aux patients sous cette forme.

Au total, 76% des sujets ayant reçu le lévonorgestrel ont manifesté un effet indésirable. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était la fatigue (36%), suivi des céphalées (33%) et des nausées (26%). Par rapport à la longueur moyenne des cycles rapportée par les sujets à l'entrée dans l'essai, la longueur du cycle était réduite d'environ 2 jours après traitement avec le lévonorgestrel. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé chez les femmes traitées avec le lévonorgestrel. Les profils de sécurité n'ont révélé aucun signal significatif indiquant que le traitement était bien toléré.

L'essai clinique HRA2914-513 (36) était une étude prospective, avec répartition aléatoire, à simple-insu et multicentrique conduite au Royaume-Unis, en Irlande et aux États-Unis ayant pour objectif de comparer l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'acétate d'ulipristal (30 mg) avec le lévonorgestrel (1,5 mg) utilisé comme contraceptif d'urgence. Le lévonorgestrel était administré en une dose unique d'un comprimé de 1,5 mg et a constitué le groupe contrôle dans cet essai.

Au total, 56% des sujets recevant le lévonorgestrel ont manifesté au moins un effet indésirable. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était les céphalées (18,9 %) suivi de la dysménorrhée (14,3 %) et des nausées (11,3 %). Concernant la longueur moyenne des cycles rapportée par les sujets à l'entrée dans l'essai, la longueur du cycle était réduite d'environ 1,2 jour après traitement par lévonorgestrel. A la suite du traitement, 117 (10,5%) sujets traités par du lévonorgestrel ont eu des saignements inter-menstruels, la majorité correspondant à des saignements vaginaux légers.

Quatre effets indésirables graves ont été rapportés par des femmes ayant reçu du lévonorgestrel : vomissements teintés de sang, grossesse molaire, rupture d'un kyste ovarien et lithiase rénale. Le cas de grossesse molaire est le seul événement grave considéré comme possiblement relié au médicament utilisé dans l'étude; tous les autres événements ont été considérés comme non-reliés. Les profils de sécurité n'ont révélé aucun signal significatif indiquant que le traitement était bien toléré.

Au cours de toutes ces études, aucune atteinte embryonnaire ou fœtale n'a été rapportée chez les femmes qui ont poursuivi leur grossesse, d'après les données de suivi disponibles.

### **Réactions indésirables au médicament survenues depuis la commercialisation**

Le profil d'innocuité de NorLevo<sup>®</sup> établi d'après les réactions indésirables déclarées spontanément après la commercialisation du produit ne diffère pas du profil dressé dans les essais cliniques. Dans le dernier rapport périodique de mise à jour sur l'innocuité (PSUR 16, 17 et 18, couvrant la période du 16 avril 2011 – 15 octobre 2012), les réactions indésirables le plus souvent signalées de façon spontanée sont : grossesse non désirée, hémorragie vaginale/génitale, retard de règles, métrorragie, nausées, douleur abdominale, céphalées, vomissements, diarrhée, sensation vertigineuse et fatigue.

Des manifestations thrombotiques ont été rapportées (p. ex., thromboembolie veineuse et embolie pulmonaire) depuis la commercialisation du produit. Toutefois, aucune relation de causalité avec la prise de NorLevo<sup>®</sup> n'a été établie.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

L'emploi concomitant d'inducteurs des enzymes hépatiques (anticonvulsivants [phénobarbital, phénytoïne, primidone et carbamazépine], rifabutine, rifampine, griséofulvine, ritonavir et *Hypericum perforatum* [millepertuis]) accentue la biotransformation du lévonorgestrel.

L'efficacité de NorLevo<sup>®</sup> peut s'en trouver réduite. On recommande donc aux patientes qui prennent de tels médicaments de faire un test de grossesse de 2 à 3 semaines après la prise de NorLevo<sup>®</sup>.

### **Interactions médicament-médicament**

Comme il a déjà été mentionné au paragraphe précédent, l'emploi concomitant de certains médicaments (anticonvulsivants [phénobarbital, phénytoïne, primidone et carbamazépine], rifabutine, rifampicine (8), griséofulvine et ritonavir) accentue la biotransformation du lévonorgestrel. Cela dit, aucune interaction n'a été observée entre le lévonorgestrel et l'acétaminophène (9).

Étant donné que l'emploi concomitant de tels médicaments peut diminuer l'efficacité de NorLevo<sup>®</sup>, on recommande aux patientes de faire un test de grossesse de 2 à 3 semaines après avoir pris NorLevo<sup>®</sup>.

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

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune étude formelle de pharmacocinétique n'a été menée sur les effets des aliments. On suppose que l'heure des repas n'a pas d'incidence sur l'efficacité du produit.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

L'utilisation concomitante d'*Hypericum perforatum* (millepertuis) peut diminuer l'efficacité de NorLevo<sup>®</sup>.

Comme l'emploi concomitant d'herbes médicinales peut nuire à l'efficacité de NorLevo<sup>®</sup>, on recommande aux patientes de faire un test de grossesse si les règles tardent de plus de 5 à 7 jours.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

Les interactions entre les épreuves de laboratoire et le lévonorgestrel n'ont pas été établies.

L'utilisation d'un contraceptif oral peut fausser les résultats des épreuves de laboratoire. Celles-ci doivent donc être effectuées avant la prise du lévonorgestrel ou plus de 3 jours après afin d'éviter toute erreur d'interprétation des résultats. Les pathologistes chargés de l'étude des frottis vaginaux (test de Papanicolaou) doivent être informés de tout traitement contraceptif oral.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

NorLevo<sup>®</sup> peut être pris à n'importe quel moment du cycle menstruel.

### Posologie recommandée et adaptation de la posologie

La dose recommandée de NorLevo<sup>®</sup> équivaut à 1,5 mg de lévonorgestrel en 1 seule prise, soit 2 comprimés dosés à 0,75 mg. Plus le médicament est pris tôt après un rapport sexuel non protégé, plus son efficacité est grande. Par conséquent, les comprimés doivent être pris **aussitôt que possible, de préférence dans les 12 heures suivant le rapport sexuel non protégé**, et au plus tard 72 heures (3 jours) après.

En cas de vomissements dans les 3 heures suivant la prise de NorLevo<sup>®</sup>, la patiente doit s'assurer que les 2 comprimés se trouvent dans les matières vomies. Si et seulement si les comprimés s'y trouvent, une dose additionnelle (2 comprimés) est recommandée sur-le-champ.

On recommande à la patiente qui a recours à la contraception d'urgence d'utiliser par la suite une méthode contraceptive de type barrière (condom, spermicide, cape cervicale) jusqu'à ses prochaines règles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). L'utilisation de NorLevo<sup>®</sup> ne constitue pas une contre-indication à la poursuite de la contraception hormonale régulière.

## SURDOSAGE

Aucun effet grave n'a été signalé après l'ingestion de doses élevées de contraceptifs oraux. Le surdosage peut entraîner des nausées et des saignements de retrait. Il n'y a pas d'antidote spécifique et si un traitement est nécessaire, il doit être symptomatique.

## ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mécanisme d'action

Le principal mécanisme d'action est de bloquer et/ou 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 aucun effet contraceptif d'urgence lorsqu'il est administré plus tardivement dans le cycle. La prise de lévonorgestrel interfère avec le processus ovulatoire dans 93% des cycles, si le diamètre du follicule dominant est entre 12 et 17 mm au moment de la prise (37). De plus, au cours de deux essais cliniques, l'efficacité du lévonorgestrel comme contraceptif d'urgence a été évaluée en fonction du moment précis de la prise dans le cycle menstruel, déterminé par dosage hormonal (les autres essais ont utilisé des dates de cycle moins précises, rapportées par les sujets inclus). Dans ces deux études, aucune grossesse n'a été observée chez les femmes ayant pris la contraception d'urgence avant l'ovulation, tandis que chez les femmes prenant le levonorgestrel

le jour de l'ovulation ou après, des grossesses ont été rapportées. Ces résultats démontrent que les contraceptifs d'urgence ne peuvent empêcher l'implantation (38,39)

### **Pharmacocinétique**

La biodisponibilité absolue du lévonorgestrel chez l'être humain n'a pas fait l'objet d'études précises. Toutefois, la littérature médicale indique que le lévonorgestrel est rapidement et totalement absorbé par suite de son administration orale et qu'il ne subit aucun métabolisme de premier passage. Dans le plasma, il se lie fortement à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG). Le lévonorgestrel est hydroxylé dans le foie, et ses métabolites sont éliminés sous forme de glucuroconjugués et de sulfoconjugués principalement dans l'urine et, dans une moindre mesure, dans les fèces.

Une étude de pharmacocinétique (10) a été menée dans le but de dresser le profil plasmatique du lévonorgestrel administré en vertu de 2 schémas posologiques différents. Cette étude ouverte randomisée a été menée à l'insu de l'observateur auprès de 24 volontaires de race blanche en bonne santé. Ces dernières ont été réparties aléatoirement en 3 groupes de 8 de façon à recevoir 1 seul comprimé de lévonorgestrel à 0,75 mg (groupe B) ou 2 comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg pris séparément à 12 heures d'intervalle (groupe A) ou encore à 24 heures d'intervalle (groupe C). Des échantillons de plasma ont été prélevés pendant une période pouvant atteindre 36 heures à compter de la prise du lévonorgestrel aux fins d'évaluation des concentrations plasmatiques.

Les résultats démontrent que le  $t_{max}$  a été de 2,50 heures, de 2,30 heures et de 2,06 heures, et la  $C_{max}$ , de 33,1 nmol/L, de 30,7 nmol/L et de 27,2 nmol/L dans les groupes A, B et C, respectivement. Les résultats indiquent aussi que les profils d'absorption, de distribution et d'élimination du lévonorgestrel étaient similaires d'un schéma à l'autre. La concentration maximale, tous groupes confondus, a été atteinte en l'espace de 2,27 heures ( $\pm 1,17$  heure). La demi-vie plasmatique a été estimée à environ 22 heures. La concentration plasmatique moyenne du lévonorgestrel, 24 heures après l'ingestion du premier comprimé, était de  $6,2 \pm 5,46$  nmol/L (dans les groupes B et C réunis). Les résultats révèlent aussi que les taux plasmatiques de lévonorgestrel demeuraient significatifs 12 et 24 heures après l'administration.

Dans une étude de pharmacocinétique similaire en mode croisé (11), 5 femmes en bonne santé ont reçu des comprimés NorLevo<sup>®</sup> en vertu de différents schémas posologiques. Chaque participante à cette étude en 3 volets a eu droit à une période de sevrage de 27 ou 28 jours entre chaque traitement. Les traitements en question étaient les suivants :

A : 2 doses de 0,75 mg de lévonorgestrel prises séparément à 12 heures d'intervalle;

B : 2 doses de 0,75 mg de lévonorgestrel prises séparément à 24 heures d'intervalle; et

C : 1 dose unique de 1,5 mg de lévonorgestrel (2 comprimés à 0,75 mg).

Les concentrations maximales de lévonorgestrel, qui s'élevaient approximativement à 27 nmol/L (dans les groupes A et B) et à 40 nmol/L (dans le groupe C), ont été atteintes après 1,54 à 1,8 heure (dans les groupes A et B) et 2,6 heures (dans le groupe C). Le pic de concentration plasmatique observé par suite de l'administration de la seconde dose, 12 ou 24 heures plus tard,

était légèrement plus élevé qu'après la première dose (32,8 vs 29,5 nmol/L et 30,0 vs 27,2 nmol/L, respectivement). Après 48 heures, les concentrations de lévonorgestrel étaient semblables dans tous les groupes de traitement (6,2 à 7,4 nmol/L). L'aire sous la courbe totale (ASC<sub>totale</sub>) était similaire dans les groupes A et B (443,6 vs 432,5 nmol/h) et significativement plus élevée dans le groupe C (925,0 nmol/h) ( $p = 0,0003$ ).

## **Lactation**

Une étude de pharmacocinétique a été menée chez des volontaires en bonne santé qui allaitaient afin de déterminer les concentrations de lévonorgestrel dans le plasma ainsi que dans le lait maternel après la prise de NorLevo<sup>®</sup> (1 seul comprimé à 1,5 mg de lévonorgestrel) (12).

Douze femmes âgées en moyenne de 25 ans et à 11 semaines post-partum ont participé à cette étude. À la suite d'une visite de sélection, elles ont extrait leur lait (450 mL par kilogramme de poids corporel du nourrisson) et l'ont conservé au congélateur afin de nourrir leur enfant au cours des 72 premières heures suivant la prise du médicament. Les femmes sont arrivées à la clinique avec leur enfant entre 8 et 10 h, le jour prévu du traitement. Après avoir fourni des échantillons de sang et de lait, elles ont pris 1 comprimé NorLevo<sup>®</sup> (1,5 mg de lévonorgestrel) avec 240 mL d'eau. Les taux de lévonorgestrel dans le plasma et le lait ont été mesurés 1 (plasma seulement), 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72, 96 et 120 heures après l'administration de NorLevo<sup>®</sup>. Le dosage plasmatique de la SHBG a été effectué avant le traitement et 1, 24, 48, 72, 96 et 120 heures plus tard.

Les concentrations de lévonorgestrel dans le lait étaient à peu près équivalentes quoique inférieures aux concentrations plasmatiques, le ratio moyen lait/plasma s'établissant globalement à  $0,23 \pm 0,09$ . Les concentrations de lévonorgestrel ont augmenté après la prise du médicament et atteint un pic dans le plasma et le lait de 1 à 4 heures et de 2 à 4 heures plus tard, respectivement. Les concentrations moyennes de lévonorgestrel étaient de 15,4 ng/mL dans le plasma et de 6,9 ng/mL dans le lait. La demi-vie moyenne terminale du lévonorgestrel était de 29 heures dans le plasma et de 26 heures dans le lait. Cent vingt heures après le traitement, les concentrations (moyenne  $\pm$  écart type) de lévonorgestrel dans le plasma étaient toujours au-dessus de la limite inférieure de quantification chez tous les sujets ( $0,23 \pm 0,07$  ng/mL), alors qu'elles étaient très faibles dans le lait ( $0,06 \pm 0,4$  ng/mL), atteignant un seuil indétectable chez 2 d'entre elles.

La proportion de lévonorgestrel excrétée dans le lait au cours des 24 premières heures équivalait à 0,09 % de la dose administrée. Cette proportion a par la suite diminué rapidement, puisque seulement 0,01 % de la dose se retrouvait dans le lait après 49 à 72 heures. La concentration de lévonorgestrel (moyenne  $\pm$  écart-type) mesurée dans les échantillons de lait groupés était de  $1,56 \pm 0,41$  ng/mL le premier jour, de  $0,34 \pm 0,20$  ng/mL le deuxième jour et de  $0,20 \pm 0,13$  ng/mL le troisième. D'après l'ASC mesurée sur 24 heures, la quantité moyenne de progestatif potentiellement absorbée par l'enfant allaité ingérant environ 800 mL de lait par jour a été estimée à 1,6  $\mu$ g au cours des 24 premières heures suivant le traitement (soit 1,0  $\mu$ g pendant les 8 premières heures et 0,6  $\mu$ g durant l'intervalle de 8 à 24 heures après la prise), à 0,3  $\mu$ g puis à 0,2  $\mu$ g au cours des 24 à 48 heures et des 48 à 72 heures suivantes, respectivement. La quantité moyenne totale de lévonorgestrel excrétée dans le lait s'est élevée à  $1830 \pm 522$  ng au cours des 3 jours ayant suivi l'administration d'une dose de 1,5 mg.

En moyenne, les concentrations plasmatiques de SHBG étaient demeurées essentiellement inchangées 1 heure après l'administration de lévonorgestrel (de  $56,3 \pm 21,5$  nmol/L à  $57,5 \pm 23,0$  nmol/L), puis elles ont diminué invariablement chez tous les sujets au cours de la période d'échantillonnage de 120 heures pour atteindre une moyenne de  $35,9 \pm 12,8$  nmol/L, soit 64 % de la valeur prétraitement en moyenne.

Ces données laissent supposer que la mère devrait interrompre l'allaitement pendant une période d'au moins 8 heures, mais n'excédant pas 24 heures, par suite de la prise d'un contraceptif d'urgence afin de limiter l'exposition de l'enfant pendant la période d'excrétion maximale du lévonorgestrel dans le lait.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Enfants :** En raison de la nature du produit, aucune étude n'a été menée chez cette population.

**Personnes âgées :** En raison de la nature du produit, aucune étude n'a été menée chez cette population.

**Sexe :** Les études ont porté uniquement sur des femmes.

**Race :** On n'a pas observé de différence quant à l'efficacité et à l'innocuité du produit selon l'origine ethnique.

**Insuffisance hépatique et rénale :** Aucune étude formelle n'a été menée chez des patientes souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale. Comme l'administration de NorLevo<sup>®</sup> est sporadique, on ne doit pas s'inquiéter d'une éventuelle accumulation chez les femmes souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale.

**Poids corporel de 75 kg et plus :** Au cours d'essais cliniques, l'efficacité contraceptive était réduite chez les femmes pesant 75 kg ou plus et le lévonorgestrel n'était plus efficace chez les femmes pesant plus de 80 kg (voir la section *Essais cliniques*).

### **RANGEMENT ET STABILITÉ**

NorLevo<sup>®</sup> est stable à la température ambiante (15 à 30 °C) jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage. Conserver à l'abri de la lumière.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés NorLevo<sup>®</sup> sont blancs, ronds, biconvexes et dépourvus d'inscription. Chaque comprimé contient 0,75 mg de lévonorgestrel et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et povidone.

NorLevo<sup>®</sup> est offert en plaquettes alvéolées de PVC/PE/PVD/aluminium contenant 2 comprimés chacune. Des boîtes de 10, 20, 50 ou 100 comprimés en plaquettes alvéolées de 2 comprimés chacune sont offertes à l'intention des hôpitaux.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

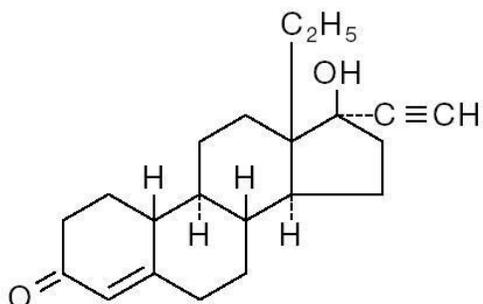
#### Substance pharmaceutique

**Dénomination commune :** Lévonorgestrel

**Nom chimique :** (-)-13 $\beta$ -éthyl-17 $\beta$ -hydroxy-18,19-dinor-17 $\alpha$ -prégn-4-ène-20-yne-3-one

**Formule et poids moléculaires :** C<sub>21</sub> H<sub>28</sub> O<sub>2</sub>; 312,45 g/mol

**Formule développée :**



#### Propriétés physicochimiques

**Description :** Poudre cristalline inodore, blanche ou blanchâtre

<b>Solubilité :</b> Eau :	Pratiquement insoluble
Éthanol :	Peu soluble
Chlorure de méthylène :	Modérément soluble
Chloroforme :	Modérément soluble
Diméthylformamide :	Soluble
Diméthylsulfoxyde :	Soluble

**Point de fusion :** 235 °C

**Composition granulométrique :** 100 % < 30  $\mu$ m  
Min. 80 % < 5  $\mu$ m  
Max. 35 % < 1  $\mu$ m

## ESSAIS CLINIQUES

### Données démographiques et plan des essais

**Tableau 2 : Résumé des données démographiques au cours des essais cliniques portant sur des indications précises**

Essai	Plan de l'essai	Produit(s) et schéma(s) posologique(s) évalués	Nombre de sujets, âge et sexe	Sujets	Durée du traitement
Arowojolu AO <i>et al.</i> 2002 (1)	Essai à double insu, contrôlé par placebo	A : 2 doses de 0,75 mg de lévonorgestrel prises séparément à 12 h d'intervalle  B : dose unique de 1,5 mg de lévonorgestrel	1160 femmes âgées en moyenne de 27 ans	Femmes en bonne santé n'utilisant pas de méthode contraceptive	2 doses administrées séparément à 12 h d'intervalle (groupe A)  1 dose (groupe B)
Étude de l'OMS, Von Hertzen H <i>et al.</i> 2002 (2)	Essai à double insu avec répartition aléatoire	A : dose unique de 10 mg de mifépristone  B : dose unique de 1,5 mg de lévonorgestrel  C : 2 doses de 0,75 mg de lévonorgestrel prises séparément à 12 h d'intervalle	4136 femmes âgées en moyenne de 27,23 ans	Femmes en bonne santé nécessitant une contraception d'urgence	1 dose (groupes A et B)  2 doses administrées séparément à 12 h d'intervalle (groupe C)
Étude de l'OMS, Ho PC <i>et al.</i> 1993 (13)	Essai prospectif avec répartition aléatoire	A : 2 doses de 0,75 mg de lévonorgestrel prises séparément à 12 h d'intervalle  B : méthode Yuzpe (2 doses distinctes administrées à 12 h d'intervalle)	834 femmes âgées en moyenne de 26,8 ans	Femmes en bonne santé nécessitant une contraception d'urgence	2 doses administrées séparément à 12 h d'intervalle
Étude de l'OMS, Grimes D <i>et al.</i> 1998 (5)	Essai contrôlé à double insu avec répartition aléatoire	A : 2 doses de 0,75 mg de lévonorgestrel prises séparément à 12 h d'intervalle  B : méthode Yuzpe (2 doses distinctes administrées à 12 h d'intervalle)	1955 femmes âgées en moyenne de 27,25 ans	Femmes en bonne santé nécessitant une contraception d'urgence	2 doses administrées séparément à 12 h d'intervalle

Essai	Plan de l'essai	Produit(s) et schéma(s) posologique(s) évalués	Nombre de sujets, âge et sexe	Sujets	Durée du traitement
Étude de l'OMS, Ngai <i>et al.</i> , 2005 (6)	Essai à double insu avec répartition aléatoire	A : 2 doses de 0,75 mg de lévonorgestrel prises séparément à 12 h d'intervalle B : 2 doses de 0,75 mg de lévonorgestrel prises séparément à 24 h d'intervalle	2071 femmes âgées en moyenne de 27 ans	Femmes en bonne santé nécessitant une contraception d'urgence	2 doses administrées séparément à 12 ou 24 h d'intervalle
HRA2914-507 Creinin, 2006 (35)	Essai de non-infériorité avec répartition aléatoire, multicentrique à double insu	A : 50 mg non-micronisé de CDB-2914 (ulipristal) plus un placebo B : 2 doses de 0,75 mg de comprimés de lévonorgestrel prises séparément à 12 h d'intervalle	1672 femmes (832 dans le groupe CDB-2914 et 840 dans le groupe lévonorgestrel)	Femmes en bonne santé nécessitant une contraception d'urgence	2 doses de 0,75 mg administrées séparément à 12 h d'intervalle
HRA2914-513 Glasier, 2010 (36)	Essai de non-infériorité avec répartition aléatoire, multicentrique et à simple-insu	A : 30 mg CDB-2814 (ulipristal) B : 1,5 mg de lévonorgestrel	2221 femmes (1104 dans le groupe CDB-2914 et 1117 dans le groupe lévonorgestrel)	Femmes en bonne santé nécessitant une contraception d'urgence	Une dose de 1,5 g de lévonorgestrel

## **Efficacité**

La principale mesure de l'efficacité des études cliniques était le taux de grossesse : le nombre de grossesses observées divisé par le nombre de sujets inclus dans l'étude, exprimé en pourcentage. Un contraceptif d'urgence est considéré efficace si le taux de grossesse et la totalité de l'intervalle de confiance sont inférieurs à 4%. Ces critères statistiques d'efficacité ont été adoptés à la suite de consultations avec la FDA et l'EMA pour déterminer si les méthodes de contraception d'urgence étaient suffisamment efficaces en l'absence d'un groupe contrôle (placebo). Ce taux de grossesse correspond à une réduction de 50% des probabilités de conception de 8% observées après un seul acte sexuel sans utilisation de méthode contraceptive

### **Schéma posologique à dose fractionnée**

Deux importantes études parrainées par l'OMS (5, 13) ont démontré que le lévonorgestrel, lorsqu'il est employé seul par voie orale à raison de 0,75 mg à 2 reprises à 12 heures d'intervalle, et ce, dans les 72 heures suivant un rapport sexuel présumé fécondant, est au moins aussi efficace et mieux toléré que la méthode Yuzpe (dose élevée d'œstrogènes et de progestatifs combinés). Une troisième étude, aussi parrainée par l'OMS (6), a comparé la prise de 2 doses de lévonorgestrel à 12 et à 24 heures d'intervalle pour la contraception d'urgence. Les conclusions de cette étude laissent croire qu'il est tout aussi efficace de

prendre les 2 doses à 24 qu'à 12 heures d'intervalle, jusqu'à concurrence de 120 heures après un rapport sexuel non protégé.

La première étude de l'OMS (13) a été menée auprès de 834 femmes évaluables, âgées de 18 à 45 ans, qui présentaient un cycle de 21 à 35 jours et n'avaient eu qu'un seul rapport sexuel au cours des 48 heures précédant l'étude. Ces femmes ont été réparties au hasard en 2 groupes dont les caractéristiques initiales étaient similaires : méthode Yuzpe (n = 424) et lévonorgestrel (n = 410). Au chapitre de l'efficacité primaire, l'étude a révélé un taux global brut de grossesse (c.-à-d. taux d'échec) de 3,5 % dans le groupe ayant utilisé la méthode Yuzpe et de 2,9 % dans le groupe ayant reçu le lévonorgestrel. Une fois exclues les patientes ayant eu d'autres rapports sexuels, le taux brut de grossesse a diminué à 2,7 % (IC à 95 % : 1,0-4,1 %) dans le groupe Yuzpe et à 2,4 % (IC à 95 % : 0,8-4,1 %) dans le groupe lévonorgestrel. L'écart observé n'était pas statistiquement significatif. Dans les 2 groupes, le taux de grossesse a été plus faible chez les femmes traitées par le médicament de l'étude dans les 24 heures ayant suivi le rapport sexuel, bien que l'écart par rapport aux femmes traitées ultérieurement n'ait pas été statistiquement significatif. L'étude a démontré que la plupart des femmes ont ensuite eu leurs règles à la date prévue ou un peu plus tôt (88,5 % - méthode Yuzpe vs 85,1 % - lévonorgestrel [différence non significative]).

La deuxième étude de l'OMS (5) consistait en un vaste essai à double insu avec répartition aléatoire mené dans 14 pays. Elle visait à comparer la méthode Yuzpe et le lévonorgestrel comme contraception d'urgence. Au total, 1998 femmes ont été jugées admissibles, c'est-à-dire qu'elles avaient un cycle menstruel régulier (24 à 42 jours) et n'avaient eu qu'un seul rapport sexuel non protégé au cours des 72 heures ayant précédé la prise du médicament à l'étude. Ces femmes ont été réparties au hasard et à double insu soit à la méthode Yuzpe (4 comprimés) soit au lévonorgestrel (2 doses de 0,75 mg).

L'efficacité du traitement a été calculée en fonction du nombre de grossesses non désirées exprimées en taux bruts et ajustés, ainsi que de la réduction estimée du nombre de grossesses attendues. L'analyse primaire a porté sur l'ensemble des femmes réparties au hasard dont les résultats étaient connus (n = 979 dans le groupe Yuzpe et n = 976 dans le groupe lévonorgestrel). Les résultats montrent que plus le traitement a été instauré tôt, plus il s'est révélé efficace, et ce, dans les 2 groupes. Pris dans les 24 heures suivant un rapport sexuel non protégé, NorLevo<sup>®</sup> prévient 95 % des grossesses anticipées. Lorsque le traitement est entrepris dans les 24 à 48 heures ou les 48 à 72 heures, il prévient respectivement 85 % et 58 % des grossesses anticipées. L'efficacité du lévonorgestrel était supérieure à celle de la méthode Yuzpe pour chaque intervalle de temps analysé, mais la différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,58$ ).

Une analyse secondaire a été réalisée auprès de tous les sujets qui avaient utilisé correctement la méthode qui leur avait été assignée, à savoir :

- la première dose avait été prise dans les 72 heures ayant suivi le rapport sexuel non protégé;
- la seconde dose avait été prise dans un délai inférieur à 24 heures;

- il n'y avait pas eu d'autres rapports sexuels; et
  - aucune méthode contraceptive hormonale n'avait été utilisée le reste du cycle menstruel.

Dans ce sous-groupe de 1157 femmes, le taux brut de grossesse a été de 1,9 % (1,0-3,4) et de 0,9 % (0,3-2,0) avec la méthode Yuzpe et le lévonorgestrel, respectivement. Par ailleurs, le délai ayant précédé le retour des règles était similaire dans les 2 groupes ( $p = 0,67$ ) : celles-ci ont commencé plus de 7 jours après la date prévue chez 13 % des femmes, ont tardé de 3 à 7 jours chez 15 %, ont accusé un retard de moins de 3 jours chez 57 %, et ont débuté plus tôt que prévu chez 15 %.

La troisième et toute dernière étude à double insu avec répartition aléatoire parrainée par l'OMS (6) a été menée en Chine, de 1997 à 2003, auprès de 2071 femmes qui avaient eu un rapport sexuel non protégé moins de 120 heures auparavant et qui souhaitaient une contraception d'urgence. Cette étude visait à comparer, chez les femmes ayant pris la première dose de lévonorgestrel (0,75 mg) dans les 120 heures ayant suivi le rapport sexuel, la prise de la seconde dose (0,75 mg) 12 heures (groupe 1) et 24 heures (groupe 2) plus tard. L'analyse des résultats des 2018 femmes ayant terminé le suivi révèle un taux brut de grossesse de 2,0 % dans le groupe 1 (IC à 95 % : 1,19-2,99) et de 1,9 % dans le groupe 2 (IC à 95 % : 1,17-2,94). La proportion des grossesses évitées a été estimée à 75 % dans le groupe 1 (IC à 95 % : 59,0-83,7) et à 72 % chez le groupe 2 (IC à 95 % : 56,7-82,7).

L'étude HRA2914-507 (35) comparait l'efficacité, la sécurité et la tolérance du CDB-2914 (acétate d'ulipristal, 50 mg) avec le lévonorgestrel (1,5 mg) utilisé comme contraceptif d'urgence dans les 72 heures suivant un acte sexuel non-protégé. Le lévonorgestrel était administré en deux doses de 0,75 mg, à 12 heures d'intervalle.

Au total, 1672 sujets ont été enrôlés et randomisés (832 dans le groupe ulipristal, 840 dans le groupe lévonorgestrel); un total de 1578 sujets ont complété l'étude avec une mesure de grossesse suivant le traitement (792 ulipristal, 786 lévonorgestrel, correspondant à la population ITT modifiée) parmi lesquels 1549 sujets (775 ulipristal, 774 lévonorgestrel) étaient évaluable pour l'efficacité.

Au total, 26 grossesses ont été observées dans la population ITT modifiée : 12 sujets avaient reçu l'ulipristal (1,5%; IC 95% 0,7-2,4%) et 14 sujets avaient reçu le lévonorgestrel (1,8%, IC 95% 0,9-2,7%). Après l'exclusion des grossesses qui n'étaient pas des échecs au traitement (sujets chez qui on a par la suite découvert qu'elles étaient enceintes au moment de la prise de lévonorgestrel ou d'acétate d'ulipristal), un total de 20 grossesses a été observé (7 (0,9% [0,2-1,6 %]) pour l'ulipristal, 13 (1,7% [0,8-2,6 %]) pour le lévonorgestrel), confirmant la non-infériorité des deux traitements. L'utilisation de l'ulipristal a permis une réduction de 85% du nombre de grossesses attendues comparé à 69% de réduction observée pour les utilisatrices de lévonorgestrel. Aucune corrélation statistique entre le temps avant le traitement (0-24h, >24-48h, >48-72h) et l'efficacité n'a été observée dans chacun des groupes traités, bien que l'efficacité du lévonorgestrel pris 48h après l'acte sexuel diminue considérablement.

### Schéma posologique à dose unique

Une étude de l'OMS (2) menée à double insu a permis d'évaluer l'efficacité de 1,5 mg de lévonorgestrel, soit 2 comprimés à 0,75 mg administrés en 1 seule prise ou en 2 prises à 12 heures d'intervalle, à celle d'une dose unique de 10 mg d'un autre produit (mifépristone) chez 4136 femmes en bonne santé. Sur les 3897 femmes évaluables inscrites à l'étude (après exclusion), 1,5 % sont tombées enceintes dans le groupe lévonorgestrel à prise unique (20/1356), comparativement à 1,7 % dans le groupe lévonorgestrel à 2 prises (24/1356;  $p = 0,83$ ). En comparaison avec le nombre estimé de grossesses anticipées en l'absence de traitement, la dose unique de lévonorgestrel a prévenu 82 % des grossesses. Le taux de grossesse pour l'ensemble des 3 schémas thérapeutiques a été plus élevé chez les femmes traitées passé 72 heures (2,4 %) que chez les autres (1,5 %). Par contre, la différence n'était pas significative ( $p = 0,16$ ).

Dans une étude à double insu (1), on a évalué l'efficacité et l'innocuité du lévonorgestrel administré à raison de 2 comprimés à 0,75 mg pris séparément à 12 heures d'intervalle (groupe A) ou en 1 seule dose (groupe B) chez 1062 femmes évaluables. Onze grossesses (1,0 %) ont été rapportées (7 dans le groupe A et 4 dans le groupe B). Le risque relatif (RR) brut de grossesse était similaire dans les 2 groupes (RR = 0,71 [IC à 95 % : 0,32-1,55];  $p > 0,05$ ). Le taux d'efficacité estimé était significativement plus faible dans le groupe A que dans le groupe B (86,80 % vs 92,99 %;  $p < 0,05$ ).

L'étude HRA-2914-513 (36) comparait l'efficacité, la sécurité et la tolérance de CDB-2914 (acétate d'ulipristal, 30 mg) avec le lévonorgestrel (1,5 mg) utilisé comme contraceptif d'urgence. Le lévonorgestrel a été administré en une dose unique d'un comprimé de 1,5 mg et constituait le groupe contrôle dans cette étude.

Au total, 2221 femmes ont été enrôlées et randomisées dans cette étude. Les résultats du groupe de lévonorgestrel montrent un taux de grossesse de 2,59 % (IC 95%; 1,68%-3,94%). En termes d'efficacité, le traitement avec le lévonorgestrel a prévenu 52,2% (IC 95%; 25,12 %-69,45 %) des grossesses attendues lorsque le contraceptif d'urgence a été administré dans les 72 heures suivant un acte sexuel non-protégé (population ITT modifiée).

### **Analyse de l'effet du poids corporel sur l'efficacité du lévonorgestrel**

Utilisant les données des deux études prospectives, avec répartition aléatoire et contrôlées (HRA-2914-507 et HRA2914-513) conduites au cours du développement de l'ulipristal dans l'indication de la contraception d'urgence et pour lesquelles le lévonorgestrel constituait le groupe contrôle, une série d'analyses a eu lieu pour déterminer l'importance clinique et la signification statistique de l'effet du poids corporel sur l'efficacité du lévonorgestrel en contraception d'urgence.

Les analyses ont été conduites sur les populations d'efficacité primaire, telles que définies dans les protocoles des études; au total, mille sept-cent-trente-et-un (1731) sujets ont été randomisés pour recevoir le lévonorgestrel dans les deux études ont été inclus dans les analyses :

- 773 sujets de l'étude HRA2914-504, chez lesquels 13 grossesses ont été rapportées ;
- 958 sujets de l'étude HRA2914-513, chez lesquels 25 grossesses ont été rapportées

Le poids moyen (écart-type) de la population totale analysée était de 66,6 (15,3) kg.

**Poids des femmes enceintes et non-enceintes :** les femmes devenues enceintes même après la prise de lévonorgestrel comme contraception d'urgence avaient un poids significativement plus élevé que les femmes qui n'ont pas été enceintes après la prise du traitement (différence moyenne de 10 kg,  $p < 0,0001$  et différence médiane de 14 kg,  $p = 0,001$ ).

**Le taux de grossesses selon la catégorie de poids :** pour les trois premières catégories de poids, le taux des grossesses était inférieur à 2% et la limite supérieure de l'IC 95% restait inférieure à la limite de relevance clinique de 4%. À partir des catégories de poids supérieur à 75 kg, le taux de grossesses augmentait significativement et dépassait largement cette limite de relevance clinique de 4% (Tableau 3).

**Tableau 3: Taux de grossesse (IC 95%) selon les catégories de poids**

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie chez l'animal :

#### Pharmacodynamique :

Le lévonorgestrel est l'énantiomère actif du norgestrel (mélange racémique), l'énantiomère dextrogyre étant essentiellement inactif. Jones et ses collaborateurs (14) ont comparé en 1979 l'activité du lévonorgestrel à celle du norgestrel dans certains systèmes d'essai. Ils ont ainsi découvert que le lévonorgestrel est invariablement 2 fois plus actif que le mélange racémique.

Le lévonorgestrel était actif lors du test de Clauberg mené chez des lapines (dose : 5-150 µg/jour) et dans le maintien de la gestation chez la rate castrée (dose : 100-1000 µg/jour). Il

a aussi inhibé la croissance compensatrice de l'ovaire gauche à la suite de l'ablation de l'ovaire droit chez des rates (dose : 500-1000 µg/jour). S'il n'a pas eu d'effet utérotrophique chez la souris immature (dose : 5-500 µg/jour), il a cependant augmenté le poids utérin chez la rate adulte ovariectomisée (500-5000 µg/jour). Le lévonorgestrel a par ailleurs inhibé la kératinisation vaginale causée par l'œstrone chez la rate ovariectomisée, ce qui confirme son activité anti-œstrogénique (15-500 µg/jour). En règle générale, le lévonorgestrel était actif à plus faibles doses dans les tests évaluant son activité progestative (Clauberg, maintien de la gestation) que dans les tests évaluant son activité œstrogénique (effets utérotrophiques). Le lévonorgestrel était aussi dépourvu d'activité androgénique; son administration orale à des doses pouvant atteindre 1500 µg/jour pendant 7 jours n'a pas eu d'effet sur le poids de la prostate, des vésicules séminales ou du muscle releveur de l'anus (*levator ani*) chez des rats mâles castrés.

Van der Vies et de Visser (15) ont présenté des données comparatives sur l'activité du lévonorgestrel qui indiquent que ce dernier est plus actif que la noréthistérone mais moins que la progestérone selon un test de Clauberg au cours duquel les 2 composés ont été comparés (dose orale : 15-125 µg; dose intra-utérine : 5-20 µg). Ces données, tout comme celles obtenues par Jones et son équipe (14) au test de Clauberg, démontrent une activité similaire à celle du lévonorgestrel, malgré les divers schémas posologiques employés au cours des 2 études. Bien qu'il soit difficile de comparer l'activité anti-œstrogénique du lévonorgestrel et celle de la noréthistérone en raison des différentes plages posologiques auxquelles les 2 médicaments ont été administrés lors des études menées par Van der Vies et de Visser (15), il semble que le lévonorgestrel se révèle encore une fois supérieur à ce chapitre.

Les études menées par Van der Vies et de Visser (15) ont également porté sur les éventuels effets du lévonorgestrel sur la fertilité. Administré par voie orale à des rates, 2 fois par jour pendant 5 jours à des doses de 2000, 4000 et 8000 µg/jour, le lévonorgestrel n'a pas empêché l'ovulation. Chez les lapines, l'ovulation a eu lieu chez tous les animaux témoins, mais a été inhibée chez les animaux qui avaient reçu le lévonorgestrel (ovulation à 100 % à 125 µg; à 50 % à 250 µg et à 0 % à 1000 µg).

L'administration de lévonorgestrel s'est traduite par une légère diminution du nombre total d'ovules et par une réduction du nombre d'ovules fécondés chez des lapines inséminées artificiellement, probablement en raison de l'inhibition de la migration des spermatozoïdes par le col utérin. Le pourcentage d'ovules fécondés se résume comme suit : 96 % dans le groupe témoin, 94 % à la dose de 250 µg, et 59 % à la dose de 1000 µg (15).

Oettel et ses collaborateurs (16) ont aussi étudié l'effet du lévonorgestrel sur la formation de déciduomes chez des rates (en association avec la progestérone) et le maintien de la gestation chez des rates ovariectomisées, confirmant les résultats des études menées par Van der Vies et de Visser (15) ainsi que par Jones et son équipe (14). L'efficacité du lévonorgestrel à empêcher la gestation chez la souris, la rate et la femelle du babouin lorsqu'il est administré immédiatement ou peu de temps après l'accouplement a également fait l'objet d'études. Le **Tableau 4** résume les résultats obtenus chez les souris et les rates.

**Tableau 4 : Effet du lévonorgestrel administré après l'accouplement sur la gestation de la souris et de la rate (Oettel, 1980)**

Espèce	Traitement (mg/jour)	Taille du groupe	Nombre de femelles gravides	Nombre moyen d'implantations
Souris	Témoin	13	13	9,3
	Lévonorgestrel, 0,0125	13	12	9,2
	0,125	12	10	7,9
	1,25	13	9	3,4
Rate	Témoin	12	12	13,2
	Lévonorgestrel, 0,125	12	12	12,2
	1,25	12	12	12,5
	12,5	11	11	8,1

L'administration sous-cutanée a commencé le premier jour de la gestation (définie en fonction de la présence de sperme dans le frottis vaginal) et s'est poursuivie quotidiennement pour un total de 4 doses; on a sacrifié les animaux le 10<sup>e</sup> jour (rates) ou le 14<sup>e</sup> jour (souris) pour déterminer le nombre de femelles gravides et de points d'implantation – les femelles ayant au moins un point d'implantation normal ont été considérées comme gravides.

Dasgupta et son équipe (17) ont analysé, en 1973, l'effet contraceptif du norgestrel, mélange racémique, administré par voie orale à des rates à raison de 2 µg pendant les 7 premiers jours de la gestation ou au cours des jours 6 à 8, d'une part, et en 1 dose unique le 6<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup> ou 8<sup>e</sup> jour, d'autre part. L'administration sur 7 jours a mis fin à la gestation dans 100 % des cas. L'administration d'une dose unique n'était efficace que le 6<sup>e</sup> jour, et a ainsi permis l'interruption de la gestation dans 57 % des cas, alors qu'une administration au cours des jours 6 à 8 a interrompu la gestation dans 50 % des cas.

Bien qu'Oettel et ses collaborateurs (16) aient rapporté que le lévonorgestrel était peu efficace pour prévenir la gestation chez la souris et la rate, ils ont cependant démontré qu'il était très efficace chez le babouin. L'administration d'une dose unique de lévonorgestrel de 400 µg par voie orale dans un délai de 6 heures après l'accouplement a empêché la gestation chez 2 des 13 femelles, alors que 11 des 12 femelles témoins ont été gestantes.

### **Pharmacocinétique :**

Dusterberg et ses collaborateurs (18, 19) se sont penchés sur la pharmacocinétique du lévonorgestrel après son administration orale, intraveineuse et sous-cutanée chez le rat, le chien et le singe rhésus. Les données produites (18) ne portent que sur la biodisponibilité du lévonorgestrel après administration orale et sa demi-vie terminale après administration intraveineuse. Elles sont résumées au **Tableau 5**.

**Tableau 5 : Biodisponibilité et demi-vie terminale du lévonorgestrel après administration orale et intraveineuse, respectivement, chez le rat, le chien et le singe rhésus**

Espèce	Biodisponibilité orale (%)	Demi-vie terminale après administration intraveineuse (h)	Dose orale (mg/kg)	Dose intraveineuse (mg/kg)
Rat	9	0,5 (0,17-7) <sup>1</sup>	6,7	0,07
Chien	22 ± 6	1,2 ± 0,3 (3-9) <sup>1</sup>	0,8	0,008
Singe rhésus	9 ± 4	4,4 ± 0,5 (2-30) <sup>1</sup>	1,5	0,015

<sup>1</sup> plage des valeurs déterminées

Une étude menée chez des singes rhésus par Sisenwine et son équipe (20) conclut à une demi-vie de 7 heures après administration orale de 0,5 mg/kg de lévonorgestrel. Des données pharmacocinétiques plus détaillées sont disponibles concernant l'administration sous-cutanée du lévonorgestrel; elles sont résumées au **Tableau 6** (18).

**Tableau 6 : Données pharmacocinétiques concernant l'administration sous-cutanée de lévonorgestrel chez le rat, le chien et le singe rhésus**

Espèce	Dose (mg/kg)	C <sub>max</sub> (µg/mL) <sup>1</sup>	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC (ng.d/mL) <sup>1</sup>
Rat	6,7	6,3 ± 2	1	24 (1-120) <sup>2</sup>	5,3
Chien	0,08	58 ± 20	4-24	16 ± 3 (24-96) <sup>2</sup>	94
Singe rhésus	0,15	246 ± 20	4-12	22 ± 2 (8-96) <sup>2</sup>	444

<sup>1</sup> valeurs normalisées en fonction d'une dose de 1 mg/kg

<sup>2</sup> plage des valeurs déterminées

Naqvi et ses collègues (21) ont analysé les données pharmacocinétiques du lévonorgestrel après administration intraveineuse chez le rat, pour vérifier si un modèle à 2 ou à 3 compartiments convenait et ont conclu qu'une équation tri-exponentielle était mieux adaptée à ces données. Les demi-vies pour les phases  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  étaient de 10,1 minutes, de 42,7 minutes et de 23,1 heures, respectivement. Les valeurs correspondantes déterminées après administration intraveineuse chez le lapin étaient de 1,0, de 3,8 et de 37,5 heures, respectivement (21).

#### Liaison aux protéines :

Qi-Gui et Humpel (22) ont examiné la liaison aux protéines sériques chez le rat, le lapin, le chien et le singe, ainsi qu'aux protéines plasmatiques chez l'être humain. La liaison aux protéines était importante dans tous les échantillons de sérum et de plasma non dilués (92 à 98 %). Dans les

échantillons de plasma humain dilués dans une proportion de 1 pour 30, il était possible d'observer la participation de la SHBG aux liaisons. La capacité de liaison totale a été mesurée chez toutes les espèces à une concentration de 100 ng/mL de lévonorgestrel; la plus faible a été observée chez le singe et la plus élevée, chez le rat – les valeurs étaient de 58, 76, 76, 116 et 291 pmol/mg de protéine pour le singe, le chien, l'être humain, le lapin et le rat, respectivement.

#### Distribution tissulaire :

Une étude menée chez le lapin (23) a révélé la présence d'une importante radioactivité dans le foie, les reins, les intestins et la bile des animaux, et ce, jusqu'à 5 heures après l'administration intraveineuse de norgestrel marqué au C<sup>14</sup>. Si le taux de réactivité dans les graisses et les muscles était relativement faible, il pouvait représenter quelque 5 % de la dose, étant donné la forte proportion de ces tissus dans l'organisme. La radioactivité dans l'utérus était aussi élevée. Vingt-quatre heures après l'administration, la radioactivité tissulaire avait cependant diminué considérablement. Un faible pourcentage de radioactivité a traversé le placenta des animaux gravides quasi à terme et s'est retrouvé dans le fœtus et le liquide amniotique.

#### Métabolisme :

Le lévonorgestrel et son énantiomère dextrogyre sont métabolisés différemment chez le singe rhésus et le singe vert d'Afrique, son principal métabolite étant le 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -tétrahydro-*d*-norgestrel (24), le même que chez la femme (25), où il se présente principalement sous forme de glucuroconjugués et de sulfoconjugués (20).

#### Élimination :

Selon les données disponibles, 57,4 % de la radioactivité d'une dose de norgestrel marqué au C<sup>14</sup> administrée par injection intraveineuse à des lapins était éliminée dans l'urine au cours des 7 jours suivants, la majeure partie en moins de 24 heures (23). Par suite de l'administration orale de 0,5 mg/kg de lévonorgestrel marqué au C<sup>14</sup> à des singes rhésus femelles, 29,5 et 57,1 % de la radioactivité a été éliminée dans l'urine et les fèces, respectivement. En ce qui concerne le norgestrel, la voie urinaire a été confirmée comme la plus importante voie d'élimination (20).

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité d'une dose unique**

L'administration de lévonorgestrel par voie orale ou sous-cutanée n'a pas eu d'effet toxique aigu chez la souris ni chez le rat, et la dose maximale de 5000 mg/kg n'a entraîné la mort d'aucun animal. Après administration intrapéritonéale, la DL<sub>50</sub> était de plus de 5000 mg/kg chez les souris mâles, alors qu'elle variait de 2500 à 5000 mg/kg chez les souris femelles. Chez le rat, ces chiffres s'établissaient respectivement à 2880 et à 1470 mg/kg. Seule une légère diminution de l'activité physique a été observée chez les animaux traités par voie orale ou sous-cutanée, alors qu'une activité physique réduite, une démarche anormale, un larmolement et le maintien

prolongé d'un décubitus ventral ont été observés par suite de l'administration intrapéritonéale (26). Le norgestrel, mélange racémique, est de la même façon non toxique chez la souris, le rat et le chien, la DL<sub>50</sub> dépassant 5000 mg/kg après administration orale (26, 27).

### **Toxicité de doses multiples**

Lors d'une étude d'une durée de 1 an sur la toxicité de doses multiples, on a administré du lévonorgestrel à raison de 0, de 0,0005, de 0,01, de 0,5 et de 25,0 mg/kg/jour à des rats et de 0, de 0,00025, de 0,025, de 0,25 et de 2,5 mg/kg/jour à des singes. Les changements constatés au cours de ces études étaient foncièrement le fruit de l'activité pharmacologique du lévonorgestrel et se sont estompés au cours de la période de récupération, sauf ceux qui intéressaient les neutrophiles et le temps de coagulation qui avaient été observés uniquement à la fin de l'intervalle posologique chez le rat (et dont le lien avec le traitement était discutable). La dose sans effet nocif a été établie à 0,01 mg/kg/jour chez le rat et à 0,00025 mg/kg/jour chez le singe (28, 29).

Hillesheim et son équipe (30) ont évalué la toxicité d'un nouveau progestatif, le STS 557, administré par voie orale dans le cadre d'une étude comparative avec traitement actif (dose unique de lévonorgestrel de 1,0 mg/kg/jour) d'une durée de 6 mois chez le chien. Ainsi, 4 mâles et 4 femelles ont reçu du lévonorgestrel pendant 6 mois, au terme desquels un animal de chaque sexe a été gardé sous observation pendant une période de récupération de 2 mois. Chez ces animaux, l'ovulation a été complètement supprimée et le taux d'œstradiol circulant avait tendance à être inférieur à celui des animaux témoins. Le lévonorgestrel a en outre affecté le taux de testostérone circulante chez les mâles mais pas chez les femelles. Des manifestations androgéniques ont toutefois été décelées chez ces dernières, ce qui, de l'avis des auteurs, pouvait peut-être s'expliquer par le déplacement de la testostérone de la SHBG. Le cholestérol total a par ailleurs connu une diminution chez les mâles.

L'OMS (27) a examiné les données sur la toxicité du lévonorgestrel dans le cadre d'une analyse des risques liés à un contraceptif implantable libérant ce principe actif. Pour ce faire, elle s'est inspirée des études à long terme menées chez le chien et le singe et soumises aux organismes de réglementation par les Laboratoires Wyeth. Au cours de 2 de ces études, on a administré du lévonorgestrel de façon cyclique (schéma non précisé) à des chiens pendant 7 ans à des doses allant jusqu'à 0,125 et 0,5 mg/kg/jour, respectivement. Lors d'une autre étude d'une durée de 10 ans menée chez le singe, les doses pouvaient atteindre 1,0 mg/kg/jour. Le comité de l'OMS a conclu que les études menées chez le chien ne mettaient en évidence aucun effet indésirable pertinent chez l'être humain; il a toutefois précisé que le chien n'était pas un modèle convenable, ce qui est maintenant communément accepté. Par ailleurs, aucun effet toxique attribuable au traitement n'a été relevé chez le singe.

### **Toxicité pour la reproduction**

Conformément à ce qui figure à la rubrique **Pharmacodynamique**, le lévonorgestrel empêche la gestation lorsqu'il est administré peu de temps après l'accouplement. Trois publications traitent de la toxicité pour la reproduction pendant la gestation.

Dans l'étude menée par Klaus (31), des souris gravides ont reçu 0,1, 1 ou 10 mg/kg/jour de lévonorgestrel de 3 à 7 jours après l'accouplement, ou 1, 10 ou 100 mg/kg/jour, de 8 à 12 ou de 13 à 17 jours après l'accouplement. Un groupe témoin contemporain était assigné à chaque intervalle posologique. On a examiné les fœtus après hystérectomie au 18<sup>e</sup> jour. Afin d'évaluer les effets potentiels sur la fertilité des rejetons, on a laissé certains animaux ayant reçu 1 et 10 mg/kg/jour les jours 3 à 7 et 8 à 12 mettre bas de façon naturelle avant d'accoupler les petits de 11 semaines.

L'administration de lévonorgestrel aux jours 8 à 12 à la dose la plus élevée, soit 100 mg/kg/jour, a fait augmenter la mortalité fœtale et diminuer légèrement le poids corporel moyen des fœtus. L'administration de 10 mg/kg/jour aux jours 3 à 7 a eu un léger effet sur le poids corporel des fœtus. On n'a cependant constaté aucun effet sur la fertilité des rejetons.

Le **Tableau 7** résume les données relatives aux malformations relevées dans cette étude.

**Tableau 7 : Malformations et retards osseux observés lors d'une étude d'embryotoxicité portant sur l'administration de lévonorgestrel à des souris**

Traitement	Nombre total de fœtus examinés	Malformations macroscopiques (%)	Retards osseux (%)	Types de malformation
<b>Jours 3 à 7</b>				
Témoins	78	1,3	2,2	1 M - ectopie (foie et intestin)
0,1 mg/kg/jour	29	0,0	0,0	Sans objet
1,0	66	1,8	0,0	1 F - nanisme + exencéphalie
10,0	107	8,4	20,7	6 M + 1 F - retard osseux + faible masse corporelle + hémorragie 1 F - hernie ombilicale 1 M - nanisme
<b>Jours 8 à 12</b>				
Témoins	76	0,0	2,6	Sans objet
1,0 mg/kg/jour	68	1,5	0,0	1 F - nanisme
10,0	92	3,3	0,0	1 M - vertèbre manquante
100,0	31	3,2	6,7	1 M - nanisme
<b>Jours 13 à 17</b>				
Témoins	83	1,2	2,1	1 M - nanisme
1,0 mg/kg/jour	112	0,9	0,0	1 F - nanisme
10,0	86	3,5	0,0	1 M + 1 F - nanisme; 1 M - hernie ombilicale
100,0	24	0,0	0,0	Sans objet

M = mâle; F = femelle

Une étude préliminaire d'embryotoxicité (32) a permis d'évaluer l'administration d'une dose unique de 0,5 mg/kg/jour de lévonorgestrel chez 10 lapines, par comparaison avec un groupe témoin de 12 animaux. Le lévonorgestrel n'a eu aucun effet sur les paramètres liés aux portées et n'a pas accru le nombre de malformations.

Une étude plus récente a porté sur la qualité des ovocytes prélevés chez des souris qui avaient reçu un implant sous-dermique libérant du lévonorgestrel (33) à raison de 25 ou de 50 µg/jour pendant 2 mois ou encore de 55 µg/jour pendant 3 mois. On a par la suite injecté de la

gonadotrophine à ces souris afin de stimuler l'ovulation. Des ovocytes ont ensuite été prélevés, inséminés et mis en culture, certains dans un milieu enrichi de lévonorgestrel. Ce dernier n'a eu aucun effet indésirable sur la fécondation ni sur le développement à l'étape préimplantatoire.

### **Génotoxicité :**

Lang et Reimann (34) ont étudié le potentiel mutagène d'une série de stéroïdes hormono-actifs, dont le lévonorgestrel, au test d'Ames sur 5 souches de *Salmonella typhimurium* – TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 1538, TA 98 – à des concentrations de l'ordre de 5 à 2500 µg par boîte de Pétri. La réponse mutagène ne s'est accrue chez aucune des souches, avec ou sans activation métabolique.

### **Cancérogénicité :**

Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) (17) a évalué le potentiel cancérigène du lévonorgestrel à la lumière notamment des données présentées au Committee on Safety of Medicines (CSM) du Royaume-Uni. Il a conclu que l'administration de norgestrel pendant 80 semaines à des doses considérées comme faibles (2 à 5 fois la dose contraceptive chez l'être humain), moyennes (50 à 150 fois la dose contraceptive chez l'être humain) et élevées (200 à 400 fois la dose contraceptive chez l'être humain) chez des souris CFLP (MTV<sup>-</sup>) n'avait pas modifié la fréquence des tumeurs. Chez le rat, l'ajout de norgestrel au régime alimentaire (posologie non mentionnée) pendant 104 semaines n'a pas eu d'incidence sur la fréquence des tumeurs.

Le CIRC (17) a également passé en revue une étude au cours de laquelle des souris C3H.RIII (MTV<sup>+</sup>) castrées ont ingéré, à même leur nourriture, du norgestrel, à raison de 1,0 mg/kg/jour, ou du lévonorgestrel, à raison de 0,5 mg/kg/jour. La durée de l'administration n'était pas précisée. Les 2 agents ont fait augmenter légèrement la fréquence des tumeurs mammaires (femelles : témoins 17/29, norgestrel 22/31, lévonorgestrel 27/34; mâles : témoins 10/61, norgestrel 9/32, lévonorgestrel 10/32); la latence est demeurée inchangée.

## RÉFÉRENCES

1. AROWOJOLU AO, OKEWOLE IA, ADEKUNLE AO. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigerians. *Contraception* 2002; 66: 269-273.
2. VON HERTZEN H, PIAGGIO G, DING J, CHEN J, SONG S, BARTFAI G, NG E. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicenter randomised trial. *The Lancet* 2002; 360: 1803-1810.
3. GAINER E, MONANGE G. Utilisation et efficacité de la contraception d'urgence en France : Étude prospective observationnelle en pharmacies. Rapport NO-EPI-001; 3 janvier 2008.
4. GAINER E, MONANGE G. Utilisation et efficacité de la contraception d'urgence en France : Étude prospective observationnelle dans les centres de planification et d'éducation familiale du val de Marne en pharmacies. Rapport NO-EPI-002; 3 janvier 2008.
5. GRIMES D, VON HERTZEN H, PIAGGIO G *et al.* Randomised controlled trial of Levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined for emergency contraception. *The Lancet* 1998; 352: 428- 438.
6. NGAI SW, FAN S, LI S *et al.* Randomized trial to compare 24h versus 12 h double dose regimen of levonorgestrel for emergency contraception. *Human Reproduction*, janvier 2005; 20 (1): 307-11.
7. Study UK/Norlevo/98/001, HRA Pharma Internal Report.
8. McCANN MF, POTTER LS. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception* 1994; 50 (suppl.1): S9-S196.
9. ROGERS SM, BACK DJ, STEVENSON PJ *et al.* Paracetamol interaction with oral contraceptive steroids: increased plasma concentrations of ethinylloestradiol. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 721-25.
10. TREMBLAY D, GAINER E, ULMANN A. The Pharmacokinetics of 750 µg Levonorgestrel Following Administration of One Single Dose or Two Doses at 12- or 24-Hours Interval. *Contraception* 2001; 64: 327-331.
11. JOHANSSON E, BRACHE V, ALVAREZ F, FAUNDES A *et al.* Pharmacokinetic study of different dosing regimens of levonorgestrel for emergency contraception in healthy women. *Human Reproduction* 2002, 17 (6); 1472-1476.
12. GAINER E, MASSAI R, LILLO S *et al.* Levonorgestrel pharmacokinetics in plasma and milk of lactating women who take 1.5 mg for emergency contraception. *Human Reproduction* 2007; 6 (22); 1578-1584.
13. HO PC, KWAN MSW. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Human Reproduction* 1993; 8: 389-392.
14. JONES RC, SINGER AC, EDGREN RA. The Biological Activities of Norgestrel and Its Enantiomers. *Int J Fertil* 1979; 24; 39-43.
15. VAN DER VIES J, DE VISSER J. Endocrinological Studies with Desogestrel. *Arzeim Forsch/Drug Res* 1983; 33(1) N°2; 231-236.
16. OETTEL M, KOMOR A, GONCHAROV NP *et al.* STS 557 as an interceptive in rodent and baboons. *Contraception* 1980; 21 (5); 537-549.

17. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans 1979; 21: 479-490.
18. DUSTERBERG B, HUMPEL M, SPECK U. Terminal half-lives in plasma and bioavailability of norethisterone, levonorgestrel, cyproterone acetate and gestodene in rats, beagles and rhesus monkeys.
19. DUSTERBERG B. Plasma levels of levonorgestrel, gestodene, norethisterone and cyproterone acetate on single-dose subcutaneous administration in oily solution in the rat, beagle and cynomolgus monkey. *Steroids* 1984; 43(1); 43-55.
20. SISENWINE SF, KIMMEL HB, LIU AL *et al.* The metabolic disposition of norgestrel in female rhesus monkeys. *Drug Metab Dispos* 1979; 7 (1) 1-6.
21. NAQVI RH, MITRA SB, SAKSEVA IF *et al.* Pharmacokinetics of levonorgestrel in the rat. *Contraception* 1984; 30 (1); 81-88.
22. QI-GUI L, HUMPEL M. Serum protein binding characteristics of cyproterone acetate, gestodene, levonorgestrel and norethisterone in rat, rabbit, dog, monkey and man. *J Steroid Biochem* 1990; 35 (2): 319-326.
23. KAMYAB S, LITTLETON P, FOTHERBY K. Metabolism and tissue distribution of norethisterone and norgestrel in rabbits. *J Endocrinol* 1967; 39; 423-435.
24. SISENWINE SF, KIMMEL HB, LIU AL *et al.* The presence of d, l-, d- and l-norgestrel and its enantiomers in the African green monkey. *Drug Metab Dispo* 1974; 2; 65-70.
25. SISENWINE SF, KIMMEL HB, LIU AL *et al.* The presence of d, l-, d- and l-norgestrel and their metabolites in the plasma of women. *Contraception* 1975; 12 (3); 339-353.
26. BARNES TB, GREEN MA, HITE M. Acute toxicity studies of a triphasic oral contraceptive (LOC-31: combination of levonorgestrel (LNG) and ethinylestradiol (EE)), LNG and norgestrel (NG) in mice and rats. *Japanese Journal* 1991; 41: 295-304.
27. WHO Facts about an implantable contraceptive: memorandum from a WHO Meeting. *Bulletin of the World Health Organisation* 1985; 63 (3); 435-494.
28. HITE M, BLAIR M, NAKAYAMA T *et al.* One year oral toxicity of Levonorgestrel in female rats. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics* 1991; 42 (3); 291-99.
29. HITE M, BLAIR M, NAKAYAMA T *et al.* One year oral toxicity of Levonorgestrel in female cynomolgus monkeys. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics* 1991; 42 (3); 301-12.
30. HILLESHEIM HG, HOFFMANN H, GUTTNER J *et al.* Toxicity of the progestagen STS 557 compared to levonorgestrel in beagles after oral administration for 6 months. *Arch Toxicol*, 1982; Suppl 5; 221-224.
31. KLAUS S. Prenatal toxic effects of STS 557. I Investigations in mice. *Exper Clin Endocrinol* 1983; 81 (2); 197-205.
32. HEINECKE H, KOHLER D. Prenatal toxic effects of STS 557. II Investigation in rabbits-preliminary results. *Exper Clin Endocrinol* 1983; 81 (2); 206-209.
33. SHIRLEY B, BUNDREN JC. Effects of Levonorgestrel on capacity of mouse oocytes for fertilization and development. *Contraception* 1995; 51: 209-14.
34. LANG R, REIMANN R. Studies for a genotoxic potential of some endogenous and exogenous sex steroids. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 1993; 21: 272-304.
35. CREININ M.D, SCHLAFF W., ARCHER DF., *et al.* Progesterone receptor modulator for emergency contraception. A randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology* 2006; 108 (5): 1089-1097

36. GLASIER AF., CAMERON ST., FINE PM., et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomiser non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 555-62
37. CROXATTO HB, BRACHE V, PAVEZ M, COCHON L, FORCELLEDO ML, ALVAREZ F, et al. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004 Dec;70(6):442-50.
38. NOVIKOVA N, WEISBERG E, STANCZYK FZ, CROXATTO HB, FRASER IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation—a pilot study. *Contraception*. 2007;75:112-118.
39. NOE G, CROXATTO HB, SALVATIERRA AM, REYES V, VILLARROELI C, MUNOZ C, MORALES G, RETAMALES A. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception*. 2011;84:486-92.
40. WILCOX AJ, DUNSON DB, WEINBERG CR, TRUSSELL J, BAIRD DD. Likelihood of conception with a single act of intercourse: providing benchmark rates for assessment of post-coital contraceptives. *Contraception*. 2001 Apr;63(4):211-5.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE

#### NorLevo® Comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de NorLevo® et est destiné aux consommatrices. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur NorLevo®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

- échec de la méthode du coït interrompu;
- rapport sexuel pendant la phase d'ovulation chez la femme qui utilise la méthode de l'abstinence périodique (méthode des températures);
- agression sexuelle (viol);
- retard à commencer une nouvelle plaquette de contraceptifs oraux;
- non-respect du calendrier des injections (contraceptifs injectables).

**NorLevo® ne prévient pas aussi efficacement la grossesse que la plupart des autres méthodes contraceptives (comme la pilule et les dispositifs et systèmes intra-utérins).**

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Emploi du médicament :

**NorLevo® est une méthode contraceptive d'urgence ou d'appoint.**

NorLevo® peut prévenir une grossesse en cas d'échec de la contraception (par exemple, rupture du condom) ou d'absence de moyen contraceptif. Le traitement est **davantage efficace** lorsqu'il est pris au cours des 72 premières heures (3 jours) suivant la relation sexuelle non protégée.

**NorLevo® ne peut pas mettre fin à une grossesse en cours.** Bien qu'il n'existe aucune preuve scientifique que NorLevo® puisse avoir un effet nocif sur le développement embryonnaire, les femmes qui sont déjà enceintes ne doivent pas utiliser le produit.

NorLevo® ne doit pas tenir lieu de méthode contraceptive régulière.

##### Effet du médicament :

NorLevo® agit à titre de contraceptif d'urgence en empêchant ou en retardant la libération d'un ovule par l'ovaire, ce qui prévient l'union de l'ovule et du spermatozoïde (fécondation). NorLevo® n'est pas efficace une fois la grossesse amorcée, c'est-à-dire après l'implantation de l'ovule fécondé dans la paroi utérine. Il ne peut pas empêcher un ovule fécondé de se fixer à la paroi de l'utérus.

NorLevo® peut être utilisé après toute relation sexuelle non protégée, par exemple :

- lorsqu'aucun contraceptif n'a été utilisé;
- en cas d'échec de la contraception, notamment dans les cas suivants :
  - oubli, rupture, retrait accidentel ou utilisation inadéquate du condom;
  - oubli d'une dose de contraceptif oral;
  - expulsion du dispositif intra-utérin;
  - retrait trop hâtif, rupture ou déplacement du diaphragme ou de la cape cervicale;

##### Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser :

N'utilisez pas NorLevo® si :

- vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- vous êtes allergique au lévonorgestrel ou à un autre de ses composants (pour la liste des composants, voir Ingrédients non médicinaux ci-dessous);
- vous avez des saignements vaginaux inhabituels.

##### Ingrédient médicinal :

Lévonorgestrel.

##### Ingrédients non médicinaux :

Amidon de maïs, lactose monohydraté, povidone, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

##### Présentation :

Les comprimés NorLevo® sont offerts en plaquettes alvéolées contenant chacune 2 comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg. Les comprimés sont blancs, ronds et dépourvus d'inscription.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions importantes

**NorLevo® ne confère aucune protection contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/SIDA, la syphilis, la gonorrhée, la chlamydia et l'herpès.** Si vous craignez d'avoir été infectée par le VIH/SIDA ou par une autre ITS, consultez votre professionnel de la santé et demandez-lui comment vous pouvez vous protéger à l'avenir.

Si vos règles tardent de plus de 5 à 7 jours, vous devriez communiquer avec votre médecin et/ou passer un test de grossesse.

**NorLevo® doit être utilisé uniquement à titre de contraceptif d'urgence et non de façon régulière.**

NorLevo<sup>®</sup> n'offre qu'une protection à court terme contre la grossesse. Tout rapport sexuel ultérieur à la prise de NorLevo<sup>®</sup> peut se solder par une grossesse si aucune méthode contraceptive n'est employée. Pour prévenir la grossesse, vous devez vous abstenir de toute relation sexuelle ou employer une autre méthode contraceptive dite obstructive jusqu'à vos prochaines règles.

**AVANT d'utiliser NorLevo<sup>®</sup>, consultez votre médecin ou un pharmacien dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique au lévonorgestrel ou à un autre ingrédient contenu dans les comprimés NorLevo<sup>®</sup>;
- vous êtes enceinte ou allaitez;
- vous avez récemment eu des saignements vaginaux inhabituels (au cours de votre dernier cycle menstruel);
- vous êtes atteinte d'un cancer du sein ou vous croyez l'être;
- vous avez une maladie ou une tumeur hépatique évolutive;
- vous pesez 75 kg (165 lbs) ou plus.

**En cas de vomissements dans les trois (3) heures suivant la prise des comprimés :**

- Si vous pouvez voir les comprimés dans les matières vomies, vous devrez vous procurer et prendre une seconde dose, et ce, le plus tôt possible;
- Si les comprimés ne sont pas visibles dans les matières vomies, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien afin de savoir si vous devez prendre une autre dose.

NorLevo<sup>®</sup> peut être utilisé à n'importe quel moment du cycle menstruel.

Si vous êtes sexuellement active et ne voulez pas devenir enceinte, vous devez utiliser une méthode contraceptive fiable de façon régulière. Si vous désirez obtenir de plus amples renseignements à ce sujet ou si la méthode que vous utilisez actuellement vous pose problème, adressez-vous à un professionnel de la santé qui vous aidera à choisir la méthode qui vous convient.

NorLevo<sup>®</sup> est moins efficace chez les femmes pesant 75 kg (165 lbs) ou plus, et n'est pas efficace chez les femmes pesant plus de 80 kg (176 lbs). Si votre poids est de 75 kg ou plus, consultez un professionnel de la santé pour des conseils concernant les autres méthodes de contraception d'urgence.

**Femmes qui allaitent :**

Vous devrez cesser d'allaiter pendant une période d'au moins 8 heures, mais n'excédant pas 24 heures, après avoir pris un contraceptif d'urgence. Le lait extrait durant cette période devra être jeté.

**Important :**

**Si plus de 72 heures (3 jours) se sont écoulées depuis la relation sexuelle non protégée, NorLevo<sup>®</sup> peut se révéler inefficace. Consultez votre professionnel de la santé dans les plus brefs délais pour savoir quelles sont les autres options qui s'offrent à vous.**

**NorLevo<sup>®</sup> ne prévient pas aussi efficacement la grossesse que la plupart des autres méthodes contraceptives (comme la pilule, les dispositifs et systèmes intra-utérins, le condom, etc.). Il ne doit pas tenir lieu de méthode contraceptive régulière chez les femmes sexuellement actives.**

**Surdosage :**

Communiquez immédiatement avec le centre antipoison ou le service des urgences le plus près de chez vous. Les symptômes du surdosage peuvent comprendre nausées, vomissements et saignements vaginaux, et entraîner des modifications du cycle menstruel.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

**Les médicaments qui diminuent l'efficacité de NorLevo<sup>®</sup> sont notamment:**

- les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine);
- la rifabutine;
- la rifampicine;
- la griséofulvine;
- le ritonavir;
- *Hypericum perforatum* (millepertuis commun); et
- l'acétate d'ulipristal

Si vous prenez un des médicaments cités ci-dessus, et que vos règles tardent de plus de 5 à 7 jours après avoir pris NorLevo<sup>®</sup>, vous devriez communiquer avec votre médecin et/ou passer un test de grossesse.

Si vous avez pris NorLevo<sup>®</sup> dans les 3 jours ayant précédé un test de Papanicolaou (*Pap test*), dites-le à votre médecin car les résultats pourraient en être faussés.

**UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT**

**Dose habituelle :**

NorLevo<sup>®</sup> peut prévenir une grossesse si les 2 comprimés sont pris en 1 seule dose dans les 72 heures (3 jours) et de préférence dans les 12 heures suivant l'échec de la contraception ou une relation sexuelle non protégée. Le traitement ne doit pas tarder. Plus NorLevo<sup>®</sup> est pris tôt après une relation non protégée, plus il est efficace.

Les comprimés doivent être pris avec un verre d'eau.

NorLevo® peut, chez certaines femmes, avoir des effets secondaires passagers, qui ne durent généralement pas plus de 24 heures. Si les symptômes persistent plus de 48 heures ou s'ils sont graves, consultez votre médecin.

Parmi les effets secondaires courants, mentionnons les suivants :

- nausées, vomissements et diarrhée;
- étourdissements, fatigue et maux de tête;
- douleur abdominale;
- sensibilité des seins;
- retard des règles;
- saignements vaginaux légers;
- saignements irréguliers;
- règles douloureuses; et
- douleur utérine.

**Retard des règles :** Si vos règles tardent de plus de 5 à 7 jours après avoir pris NorLevo®, vous devriez communiquer avec votre médecin et/ou passer un test de grossesse.

**Prévenez votre médecin ou un pharmacien de tout effet indésirable non précisé dans le présent dépliant.**

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet secondaire possible	Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou un pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Peu fréquent</b>	-Démangeaisons et/ou rougeurs sur tout le corps		√
	-Enflure de la gorge ou de la bouche		√
	-Crampes ou douleur intense à l'estomac ou au ventre		√
	-Saignements vaginaux inhabituels avant ou pendant les règles		√

*Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant la prise de NorLevo®, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.*

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

Gardez hors de la portée des enfants.

Monographie de NorLevo®

Conservez NorLevo® dans son emballage d'origine à la température ambiante (15 à 30 °C), à l'abri de la lumière.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés 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](http://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 0701D**  
**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<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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**

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé, visitez le site <http://www.bayer.ca> ou communiquez avec le distributeur, Bayer Inc., au 1-800-265-7382.

Rédaction du dépliant :

Laboratoire HRA Pharma.  
75003, Paris, France

Dernière révision : 14 mars 2014