

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

CONTINGENCY

Comprimés de lévonorgestrel, 0,75 mg
Norme de fabricant

CONTRACEPTION D'URGENCE

Fabriqué par :
Jai Pharma Limited.
Ahmedabad – 382 213, Gujarat, Inde.

Date de préparation :
24 août 2015

Distribué par :
Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Rd. Etobicoke, ON M8Z 2S6,
Canada
www.mylan.ca

Numéro de contrôle : 186517

Table des matières

PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ	3
RÉSUMÉ DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	14
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUES	14
CONSERVATION ET STABILITE	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	17
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	18
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	18
ÉTUDES CLINIQUES.....	19
ÉTUDES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ.....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	25
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES.....	30
PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AU CONSOMMATEUR	32

CONTINGENCY

Comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg

PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

RÉSUMÉ DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Voie orale	Comprimé, 0,75 mg	Dioxyde de silice colloïdale, amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et polyvinylpyrrolidone K-25.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

CONTINGENCY (comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg) est un contraceptif d'urgence pouvant éviter une grossesse. Il est destiné à être utilisé dans un délai de 72 heures (trois jours) après l'échec avéré ou présumé d'une méthode contraceptive ou en cas de rapport sexuel non protégé :

- lorsqu'aucun contraceptif n'a été utilisé
- lorsqu'une méthode contraceptive est susceptible d'avoir échoué, par exemple :
 - o rupture, glissement ou mauvaise utilisation du préservatif
 - o déplacement, endommagement ou retrait précoce du diaphragme ou de la cape cervicale
 - o échec de la pratique du coït interrompu
 - o erreur de calcul de la méthode d'abstinence périodique
 - o expulsion du stérilet
 - o oubli de la prise de contraceptif oral
 - o retard dans le démarrage d'une nouvelle plaquette de contraceptif oral
 - o retard dans l'injection planifiée d'un contraceptif
- en cas d'agression sexuelle

Le traitement ne doit pas être différé car l'efficacité de celui-ci peut diminuer si l'intervalle entre le rapport sexuel et le début du traitement augmente. L'efficacité du produit est maximale lorsqu'il est pris dans les 24 heures qui suivent le rapport sexuel non protégé et diminue légèrement durant chaque période subséquente de 24 heures.

Le taux de grossesse de CONTINGENCY (comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg) a été calculé pour une administration unique. Si CONTINGENCY est utilisé à plusieurs reprises, le taux de grossesse cumulé s'élèvera. Il n'est pas recommandé d'utiliser CONTINGENCY comme méthode contraceptive ordinaire.

CONTINGENCY n'empêchera pas une grossesse dans le cas de rapports sexuels ultérieurs non protégés. Après avoir pris ce produit, la femme doit s'abstenir de toute relation sexuelle ou utiliser une autre méthode contraceptive jusqu'au prochain cycle menstruel.

Des essais cliniques ont montré que l'efficacité contraceptive du lévonorgestrel était réduite chez les femmes pesant 75 kg ou plus et inefficace chez les femmes ayant un poids supérieur à 80 kg.

Remarque à l'intention du pharmacien : Si vous constatez qu'une femme utilise périodiquement une contraception d'urgence (à savoir plus d'une fois par mois de façon régulière) ou que CONTINGENCY a été utilisé au cours du cycle précédent, vous devriez discuter avec elle de méthodes de contraception plus efficaces et l'encourager à consulter son médecin ou un autre professionnel de santé pour obtenir des conseils sur l'emploi d'une méthode contraceptive ainsi que sur la prévention des maladies sexuellement transmissibles. CONTINGENCY devrait tout de même lui être délivré, si cela est indiqué.

Gériatrie : Lévonorgestrel 0,75 mg, comprimés n'a pas été étudié dans cette population.

Pédiatrie : Lévonorgestrel 0,75 mg, comprimés n'a pas été étudié dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

- Patientes hypersensibles à la substance active, le lévonorgestrel, ou à l'un des ingrédients de la formulation. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, se reporter aux rubriques FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION et EMBALLAGE de la monographie du produit.
- Femmes enceintes ou pensant être enceintes. Cette méthode ne doit pas être utilisée par une femme déjà enceinte à la suite d'un rapport sexuel antérieur, en particulier si elle a eu récemment des saignements anormaux ; un test de grossesse devrait être effectué avant la prise de CONTINGENCY.
- Patientes présentant des saignements vaginaux anormaux d'étiologie inconnue. Un test de grossesse devrait être effectué avant la prise de CONTINGENCY.

Les progestatifs oraux sont couramment utilisés comme méthode contraceptive sur long terme et sont contre-indiqués dans certains cas (par exemple, hépatopathie aiguë actuelle ou passée, présence de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes, cancer du sein diagnostiqué ou suspecté et saignements vaginaux anormaux d'étiologie inconnue). On ignore si ces contre-indications s'appliquent également au schéma posologique de CONTINGENCY consistant en la prise en urgence de deux pilules progestatives, mais ces risques doivent être envisagés si CONTINGENCY doit être prescrit plusieurs fois.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

CONTINGENCY n'est pas un agent abortif et ne doit pas être pris par une femme enceinte car il serait inefficace.

Il faut informer les patientes que CONTINGENCY ne protège pas contre les infections à VIH (SIDA) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles.

L'utilisation d'oestroprogestatifs cycliques oraux est associée à une augmentation des risques accrus de plusieurs affections graves, dont des troubles thromboemboliques et cardiovasculaires (p. ex., thrombophlébite, embolie pulmonaire, troubles vasculaires cérébraux, ischémie myocardique, thrombose mésentérique, thrombose rétinienne), une néoplasie hépatique et des maladies de la vésicule biliaire. Ces affections n'ont pas été associées à l'utilisation régulière de contraceptifs oraux contenant un progestatif seulement, mais on ignore si l'utilisation à court terme (administration unique) et à fortes doses de ces contraceptifs en accentuerait le risque. CONTINGENCY ne contient pas d'oestrogènes. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé jusqu'à présent dans le cadre des essais cliniques contrôlés portant sur les comprimés de lévonorgestrel et parmi ceux rapportés suite à la surveillance après commercialisation portant sur l'utilisation du lévonorgestrel comme méthode de contraception post-coïtale et d'urgence.

Il n'est pas recommandé d'utiliser **CONTINGENCY comme méthode contraceptive ordinaire**. Le taux de grossesse de CONTINGENCY (comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg) est calculé pour une administration unique. Si CONTINGENCY est utilisé à plusieurs reprises, le taux de grossesse cumulé s'élèvera.

Migraine et céphalées : la cause de l'apparition ou de l'exacerbation de migraines ou de la survenue d'un nouveau cycle migraineux récurrent, persistant ou aigu pendant l'utilisation de CONTINGENCY doit être évaluée, car elle peut nécessiter la remise en question de l'utilisation future de comprimés de contraception d'urgence.

L'utilisation concomitante de CONTINGENCY et de médicaments contenant de l'acétate d'ulipristal n'est pas recommandée (voir la rubrique Interactions médicamenteuses).

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir la rubrique Toxicologie de la Partie II : Informations scientifiques

Système cardiovasculaire

Hypertension : les patientes qui présentent une hypertension artérielle essentielle stabilisée peuvent prendre des contraceptifs oraux associant œstrogènes et progestérone à condition de faire l'objet d'une étroite surveillance. Les contraceptifs oraux qui contiennent un progestatif seulement ne sont pas contre-indiqués pour ces patientes.

Système endocrinien et métabolisme

Diabète : les effets de CONTINGENCY sur le métabolisme des glucides ne sont pas connus. Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux progestatifs présentent une légère diminution de la tolérance au glucose s'accompagnant d'une augmentation du taux d'insuline plasmatique ; toutefois, les femmes atteintes de diabète sucré qui utilisent des contraceptifs oraux progestatifs n'observent généralement pas de changement dans leurs besoins en insuline. Néanmoins, les femmes diabétiques doivent faire l'objet d'une surveillance lorsqu'elles prennent CONTINGENCY.

Foie

Après la prise d'une seule dose de 0,75 mg par voie orale, le lévonorgestrel ne semble pas être métabolisé de façon significative par le foie. Les risques associés à CONTINGENCY pour les femmes ayant des antécédents d'hépatopathie ne sont pas connus. Les femmes ayant de tels antécédents doivent prendre CONTINGENCY en faisant l'objet d'une surveillance médicale, en particulier si le produit doit être prescrit plus d'une fois.

Fonction sexuelle/Reproduction

Effets sur le cycle menstruel : les saignements menstruels sont souvent irréguliers chez les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux contenant seulement un progestatif et chez les femmes ayant participé à des études cliniques sur le lévonorgestrel utilisé dans la contraception post-coïtale et d'urgence. Certaines femmes peuvent présenter une microrragie quelques jours après avoir pris CONTINGENCY. la date prévue de leurs règles, environ 77 % des femmes ayant pris des comprimés de lévonorgestrel ont eu des saignements vaginaux similaires à leurs règles normales, 11 à 12 %, des saignements plus abondants que d'habitude et 11 %, des saignements moins abondants. La majorité des femmes (78 %) ont ensuite été menstruées à la date prévue ou dans les 5 jours, tandis que 4,5 % seulement d'entre elles ont eu un retard de menstruation de plus de 7 jours par rapport à la date prévue. **La possibilité d'une grossesse doit être envisagée si le retard de menstruation dépasse une semaine.**

Grossesse ectopique : les grossesses ectopiques représentent près de 2 % des grossesses signalées (19,7 pour 1 000 grossesses signalées). **Jusqu'à 10 % des grossesses signalées dans le cadre des études cliniques portant sur l'utilisation régulière de contraceptifs oraux contenant seulement un progestatif étaient des grossesses ectopiques.** Toutefois, l'utilisation du lévonorgestrel dans la contraception d'urgence ne semble pas associée à une augmentation du taux de grossesse ectopique. Un antécédent de grossesse ectopique ne doit pas être considéré comme une contre-indication à l'utilisation de cette méthode contraceptive d'urgence. Cependant, les médecins doivent garder en tête la possibilité d'une grossesse ectopique chez les femmes qui tombent enceintes ou qui se plaignent de douleurs dans le bas de l'abdomen après la prise de CONTINGENCY.

Suspicion de grossesse : un test de grossesse doit être effectué en cas de suspicion de grossesse. On doit conseiller aux femmes de s'abstenir de relations sexuelles ou d'utiliser une autre méthode de contraception jusqu'à leur prochain cycle menstruel. En cas de retard des règles de plus d'une semaine, il convient d'effectuer un test de grossesse pour confirmer ou non la grossesse et de procéder à un suivi avec un professionnel de santé. S'il y a lieu, des conseils doivent être donnés sur une utilisation régulière de contraceptifs.

Populations spéciales

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

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

Pédiatrie : aucune donnée n'est disponible.

Gériatrie : aucune donnée n'est disponible.

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables liées au médicament

En général, il n'y a pas d'effet indésirable grave lié à l'utilisation du médicament à rapporter suite à l'utilisation de comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg, soit lors des études cliniques soit en pharmacovigilance. Les effets indésirables les plus fréquents sont présentés dans les rubriques suivantes.

Effets indésirables, liés au médicament, observés lors des études cliniques

Les études cliniques étant effectuées dans des conditions très spécifiques, les taux d'effets indésirables liés au médicament observés lors de ces études peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des études cliniques avec d'autres médicaments. Les informations sur les effets indésirables provenant d'études cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables liés aux médicaments et pour estimer les taux.

Comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg : schéma posologique fractionné

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors de l'étude pivot (Étude 92908) portant sur les comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg, administrés en deux doses de 0,75 mg avec un intervalle de 12 heures, sont les suivants :

- *Nausées* : 23 %
- *Douleur abdominale* : 18 %
- *Fatigue* : 17 %
- *Céphalées* : 17 %

- *Vomissements* : 6 %
- *Saignements entre les règles et cycles menstruels modifiés* : certaines femmes peuvent avoir des pertes vaginales légères quelques jours après la prise de CONTINGENCY. La majorité des femmes (58 %) auront leurs prochaines règles au moment prévu ou quelques jours plus tôt ou plus tard ; en cas de retard dans les règles de plus d'une semaine, il faut exclure la possibilité d'une grossesse. Les femmes prenant CONTINGENCY vont probablement avoir un cycle menstruel perturbé.
- *Autre* : une sensibilité mammaire, des étourdissements et de la diarrhée ont été rapportés chez les femmes prenant des comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg et peuvent être liés au médicament.

Lors de cette étude comparative impliquant 1955 femmes évaluables, l'incidence des nausées et vomissements était significativement plus faible ($P < 0,01$) chez les femmes prenant des comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg que chez les femmes recevant le traitement Yuzpe. Les effets indésirables rapportés dans d'autres études cliniques comparatives portant sur les comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg par Ho et Kwan¹⁰ sont cohérents avec ceux de l'étude pivot (Étude 92908) (Tableau 1).

Lors des études cliniques comparatives combinées, la proportion de femmes recevant le lévonorgestrel et qui ont signalé des nausées était de deux fois moindre que la proportion dans le groupe sous Yuzpe (Tableau 2). La proportion de femmes ayant rapporté des nausées dans le groupe lévonorgestrel était de seulement le quart de celles du groupe Yuzpe.

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

Organe/ Terme préféré	OMS/HRP 1998 - Étude 92908		Ho et Kwan, 1993	
	Lévonorgestrel N = 977 (%)	Yuzpe N = 979 (%)	Lévonorgestrel N = 410 (%)	Yuzpe N = 424 (%)
Corps, en entier				
Douleur abdominale	172 (17,6)	205 (20,9)	---	---
Fatigue	165 (16,9)	279 (28,5)	98 (23,9)*	156 (36,8)
Syndrome grippal	10 (1,0)	9 (0,9)	---	---
Système digestif				
Diarrhée	49 (5,0)	64 (6,5)	---	---
Nausées	226 (23,1)*	494 (50,5)	66 (16,1)*	197 (46,5)
Vomissements	55 (5,6)*	184 (18,8)	11 (2,7)*	95 (22,4)
Système nerveux				
Vertiges	109 (11,2)	163 (16,6)	76 (18,5)	98 (23,1)
Céphalées	164 (16,8)	198 (20,2)	---	---
Système urogénital				
Sensibilité mammaire	105 (10,7)	118 (12,1)	65 (15,9)	88 (20,8)
Saignement plus important	133 (15,6)	116 (11,8)	---	---

Hémorragie vaginale	10 (1,0)	12 (1,2)	14 (3,4)	18 (4,2)
---------------------	----------	----------	----------	----------

*Significativement différent, P < 0,001

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

Organe/terme préféré	Lévonorgestrel N = 1387 (%)	Yuzpe N = 1403 (%)
Corps, en entier		
Fatigue	263 (19,0)*	435 (31,0)
Système digestif		
Nausées	292 (21,1)*	691 (49,3)
Vomissements	66 (4,8)*	279 (19,9)
Système nerveux		
Étourdissements	185 (13,3)*	261 (18,7)
Système urogénital		
Sensibilité mammaire	170 (12,3)	206 (14,7)
Pertes/saignements	24 (1,7)	30 (2,1)

*Significativement différent, P < 0,001

L'étude sur la compréhension de l'étiquette des comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg en vente libre¹⁸ a été effectuée pour déterminer si les comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg peuvent être utilisés de façon sûre et efficace sans surveillance d'un médecin. Au total, 540 femmes ont utilisé le produit de l'étude. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Les résultats de cette étude, comparés à ceux de l'étude pivot, indiquent que le type d'effet indésirable ne change pas lorsque le produit est délivré sans prescription. (Tableau 3).

Tableau 3 : Effets indésirables lors de l'étude d'utilisation réelle du produit en vente libre et de l'étude clinique pivot de l'OMS

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

Comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg : administration d'une dose unique

Lors d'une étude pivot en double aveugle, le profil de sécurité du lévonorgestrel a été comparé à la suite de l'administration d'une dose unique de 1,5 mg ou de deux doses de 0,75 mg avec un intervalle de 12 heures (Étude 97902). Au total, 2756 femmes ont utilisé le produit de l'étude. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative dans l'incidence des effets indésirables entre les deux groupes sous lévonorgestrel.

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

Effet indésirable	Lévonorgestrel Une dose de 1,5 mg N = 1379 (%)	Lévonorgestrel Deux comprimés de 0,75 mg administrés avec un intervalle de 12 heures N = 1377 (%)
Douleur au bas de l'abdomen	183 (13,3)	198 (14,4)
Fatigue	184 (13,3)	182 (13,2)
Diarrhée	53 (3,8)	44 (3,2)
Nausées	189 (13,7)	199 (14,5)
Vomissements	19 (1,4)	19 (1,4)
Étourdissements	132 (9,6)	126 (9,2)
Céphalées	142 (10,3)	130 (9,4)
Sensibilité mammaire	113 (8,2)	115 (8,4)
Saignement plus important	426 (30,9)	426 (30,9)
Retard dans les règles de plus de 7 jours*	61 (4,5)	61 (4,5)

* Le dénominateur « Retard dans la menstruation de plus de 7 jours » est de 1359 et 1353, comparativement à 1379 et 1377 pour les autres effets indésirables dans le tableau.

Réactions indésirables moins fréquentes liées au médicament et observées lors des études cliniques (< 1 %)

Le corps en entier : douleurs musculaires dorsales, grippe, étourdissements, engourdissement des extrémités inférieures, migraine (sans autres précisions), rougeurs sur les bras et/ou la poitrine, fatigue

Systeme cardiovasculaire : palpitations

Systeme ORL : otite

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

Hématologie : formule plaquettaire élevée, faible taux d'hémoglobine (anémie hypochrome)

Immunologie : amygdalite aiguë, otite, pharyngite

Système métabolique : augmentation de la glycémie

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

Psychiatrie : pleurs

Système reproductif : kyste dans le corps jaune ou hématome, interruption de grossesse ectopique, retard dans les règles, mycose vaginale

Système respiratoire : toux, rhinite, sinusite, sans autres précisions

Peau et appendices : acné, acné aggravée, lèvres gercées, éruption cutanée

Système urinaire : hématurie, cystite, cétonurie, augmentation des protéines dans l'urine, présence de globules blancs dans les urines

Réactions indésirables liées au médicament identifiées par pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été identifiés après la mise sur le marché des comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg. Comme ces effets ont été rapportés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

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

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

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : dorsalgie

Troubles du système nerveux : étourdissements, céphalées

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

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

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Vue d'ensemble

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

Interactions médicament-médicament

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

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

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

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

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

Interactions médicaments-aliments

Aucune étude pharmacocinétique formelle sur l'effet des aliments n'a été effectuée. On suppose que l'efficacité est indépendante de l'heure des repas, étant donné qu'aucune

indication n'a été donnée aux participants concernant l'heure d'administration par rapport aux repas lors des études cliniques principales sur cette indication.

Interactions médicaments-herbes médicinales

L'utilisation concomitante de *Hypericum perforatum* (millepertuis) peut diminuer l'efficacité de CONTINGENCY.

Des interactions avec d'autres herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicaments - analyses de laboratoire

L'utilisation de contraceptifs oraux peut modifier les résultats des analyses de laboratoire. Les analyses de laboratoire doivent être effectuées avant l'administration ou plus de 3 jours après l'administration afin d'éviter une mauvaise interprétation des résultats. Les pathologistes doivent être informés du traitement contraceptif lorsqu'ils doivent analyser des échantillons de frottis cervical.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

CONTINGENCY peut être administré à tout moment au cours du cycle menstruel.

Dose recommandée et ajustement de la dose

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

Il faut informer la patiente qu'elle doit contacter son médecin si elle vomit dans les 2 heures suivant l'administration du médicament. Une dose additionnelle peut être administrée, selon l'avis du médecin. Lors des études cliniques, sur les 55 femmes qui ont vomi après avoir pris des comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg, 40 ont pris une dose de remplacement. Des analyses statistiques ont démontré que la dose de remplacement n'a pas augmenté l'efficacité de façon importante. En cas de vomissement lors de la prise de CONTINGENCY, il est possible qu'une quantité suffisante de l'hormone ait été absorbée étant donné que la concentration maximale dans le sang est atteinte, après prise par voie orale, en 1,6 heures. En cas de vomissement, ou pour d'autres raisons (telle que la grippe), ou si les pilules sont visibles dans le vomi, une dose de remplacement peut être justifiée.

Il faut conseiller à la patiente de pratiquer l'abstinence ou d'utiliser une autre forme de contraception (par ex., diaphragme ou préservatif) jusqu'au prochain cycle menstruel. La plupart des patientes auront leurs règles à la date prévue ou dans la semaine de la date prévue. En cas de retard de plus d'une semaine, il faut effectuer un test de grossesse pour confirmer ou non la grossesse et procéder à un suivi avec un professionnel de santé.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un cas de surdosage suspecté, veuillez contacter le centre anti-poison le plus proche.
--

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

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUES

Mécanisme d'action

Les contraceptifs d'urgence sont destinés à être utilisés après un échec de la contraception, connu ou suspecté, ou après un rapport sexuel non protégé. Ils ne sont pas efficaces chez une femme déjà enceinte. CONTINGENCY (Lévonorgestrel) agirait comme contraceptif d'urgence principalement en empêchant l'ovulation ou en inhibant la fécondation (en modifiant le mouvement du sperme dans la trompe de Fallope et/ou de l'ovaire). Il peut également empêcher l'implantation (en modifiant l'endomètre). Il n'est pas efficace si le processus d'implantation a déjà commencé.

Pharmacocinétique

Absorption et distribution :

La biodisponibilité absolue des comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg chez l'homme n'a pas fait l'objet d'études spécifiques. Cependant, dans les revues scientifiques, il a été rapporté que le lévonorgestrel est rapidement et complètement absorbé suite à une administration orale et ne subit pas un métabolisme de premier passage hépatique.

Études portant sur une dose unique :

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

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

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

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

Étude	N	Dose	Moyenne (\pm écart-type)						
			C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	T_{α} (h)	T_{β} (h)	Vd (L)	CL (L/h)	$ASC_{0-\infty}$ (ng/mL/h)
Étude de la composition commerciale proposée, commanditée par WCC									
WCC-PK 001	16	0,75 mg	$14,1 \pm 7,7$	$1,6 \pm 0,7$	–	$24,4 \pm 5,3$	260,0	$7,7 \pm 2,7$	$123,1 \pm 50,1$
Autres études menées avec la composition de Gedeon Richter									
He 1990	10	0,75 mg	$11,2 \pm$	$1,9 \pm$	$1,3 \pm$	$13,3 \pm$	$115 \pm$	$6,1 \pm$	124 ± 43

			3,4	0,6	0,6	3,7	41	1,9	
Landgren 1989	10	0,75 mg	16,0	–	–	14,5	–	–	–
Shi 1988	6	0,75 mg	9,0 ± 2,2	2 ± 4	–	8,9 ± 1,9	88,6 ± 25,6	7,2 ± 2,7	116 ± 41

Étude portant sur des doses multiples :

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

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

Métabolisme : la prise d'une dose unique de lévonorgestrel ne semble pas entraîner une métabolisation importante dans le foie. Les métabolites principaux sont le 3a,5b- et 3a,5a-tetrahydrolévonorgestrel, alors que le 16b-hydroxynorgestrel est également identifié. Au total, ceux-ci comptent pour moins de 10 % des taux plasmatiques parents. Des métabolites dans l'urine, hydroxylés aux positions 2a et 16b, ont également été identifiés. De petites quantités de métabolites sont présentes dans le plasma sous forme de conjugués sulfates et glucuronides.

Populations spéciales et états particuliers

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

Race : les paramètres pharmacocinétiques ont été résumés séparément par groupe ethnique (Tableau 6). L'appartenance ethnique n'a pas été précisée dans les trois études publiées. Des études ont été effectuées en Chine, et vraisemblablement, tous les sujets étaient des Chinoises. De même, on présume que les 10 participantes à l'étude en Suède sont de type caucasien. Il a été suggéré que des concentrations plus faibles existent chez les sujets asiatiques. Ces observations doivent toutefois être interprétées avec précaution, étant donné que dans l'étude effectuée aux États-Unis, il y avait seulement un sujet asiatique, et que la méthodologie dans les autres études était différente.

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

Tableau 6 : Résumé des valeurs des paramètres pharmacocinétiques de comprimé de lévonorgestrel à 0,75 mg en dose unique par appartenance ethnique

Paramètres	WCC-PK 001			Landgren, 1989	He, 1990	Shi, 1988
	Blancs (USA) (N=9)	Noirs (USA) (N=6)	Asiatiques/ insulaires du Pacifique (USA) (N=1)	— (Suède) (N=10)	— (Chine) (N=10)	— (Chine) (N=6)
C _{max} (ng/mL)	15,9	12,2	9,4	16,0	11,2 ± 3,4	9,0 ± 2,2
T _{max} (h)	1,8	1,4	1,3	—	1,9 ± 0,6	2-4
ASC _{0-∞} (ng/mL/h)	131,5	120,7	62,5	—	124 ± 43	116 ± 41
Demi-vie (h)	24,6	24,5	22,9	14,5	13,3 ± 3,7	8,9 ± 1,9
CL (L/hr)	6,4	7,2	12,0	—	6,1 ± 1,9	7,2 ± 2,7

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

CONSERVATION ET STABILITE

Conserver les comprimés de CONTINGENCY entre 15 et 30 °C (59 à 86 °F). Tenir à l'abri de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Présentation : comprimé de couleur blanc à blanc cassé, rond, plat, bord biseauté, non pelliculé avec « L840 » imprimé en creux sur une face, l'autre étant lisse.

Emballage : les comprimés de CONTINGENCY (0,75 mg de lévonorgestrel) sont disponibles dans une plaquette de deux comprimés, la plaquette thermoformée étant composée d'aluminium et de PVC, recouverte de PVdC.

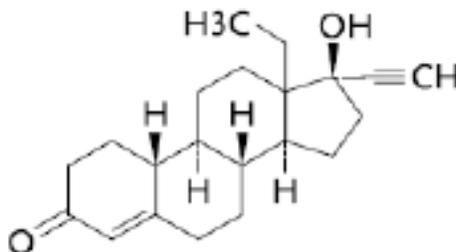
Composition : chaque comprimé de CONTINGENCY contient 0,75 mg d'une substance stéroïde active unique, le lévonorgestrel [18,19-Dinorpregn-4-en-20-yn-3-one,13-ethyl-17-hydroxy-(17α)-(-)], un progestatif complètement synthétique. Les ingrédients inactifs présents sont le dioxyde de silice colloïdale, l'amidon de maïs, le lactose monohydraté, le stéarate de magnésium, et la polyvinylpyrrolidone K-25.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	Lévonorgestrel
Dénomination chimique :	18,19-Dinorpregn-4-en-20-yn-3-one, 13-éthyl-17-hydroxy-(17 α)-(-)-
Formule moléculaire :	C ₂₁ H ₂₈ O ₂
Masse moléculaire :	312.45
Formule structurelle :	



Propriétés physico-chimiques :

Description :	Poudre cristalline blanche ou presque blanche
Solubilité :	Pratiquement insoluble dans l'eau et n-hexane, légèrement soluble dans l'acétone et l'éthanol, modérément soluble dans le dichlorométhane et soluble dans le chloroforme.
Point de fusion :	232 °C – 239 °C.

ÉTUDES CLINIQUES

Schéma posologique à dose fractionnée de comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg

Données démographiques et méthodologie des études

Deux études bien contrôlées ont évalué un schéma posologique de deux comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg destiné spécialement à la contraception d'urgence. Ces deux études randomisées comparaient le schéma lévonorgestrel au schéma standard Yuzpe associant des contraceptifs oraux à forte dose.

Étude pivot (étude 92908)

L'étude pivot a été réalisée entre 1995 et 1997 dans 21 centres cliniques répartis dans 14 pays sur 5 continents. L'essai clinique contrôlé réalisé auparavant par Ho et Kwan avait montré que le lévonorgestrel seul était au moins aussi efficace qu'un traitement associant l'éthinylestradiol et le lévonorgestrel (la méthode Yuzpe), et qu'il était associé à une incidence nettement plus faible de nausées, de vomissements et d'autres effets secondaires. Cependant, seulement 834 femmes ont participé à l'étude menée par Ho et Kwan, soit un échantillon trop petit pour détecter une différence dans l'efficacité du lévonorgestrel. C'est la raison pour laquelle l'étude pivot a été lancée.

Dans l'étude pivot, 1 998 femmes ont été recrutées dont 1 001 ont été réparties dans le groupe lévonorgestrel et 997 dans le groupe Yuzpe ; entre 42 et 200 femmes ont participé à l'étude dans chaque centre. L'état de grossesse final de 43 femmes n'est pas connu parce qu'elles ne se sont pas présentées aux visites de suivi. Il y a eu 100 cas d'infraction au protocole, dont 4 femmes pour lesquelles il a été établi après la fin du traitement qu'elles étaient enceintes au moment de la sélection (1 dans le groupe lévonorgestrel et 3 dans le groupe Yuzpe) et 5 qui étaient enceintes à la fin du traitement, mais dont la grossesse était inconnue au moment de la sélection (2 dans le groupe lévonorgestrel et 3 dans le groupe Yuzpe). Ces 5 dernières femmes ont été exclues de l'analyse des critères d'efficacité primaire, qui a donc porté sur 976 femmes dans le groupe lévonorgestrel et 979 femmes dans le groupe Yuzpe. Parmi ces 1 995 femmes, 698 autres n'ont pas bien utilisé le traitement.

Étude menée par Ho et Kwan

Dans l'étude menée par Ho et Kwan, 440 femmes ont été recrutées dans chaque groupe. Parmi ces femmes, 46 ne sont jamais revenues après leur sélection et ont été exclues de l'analyse. Aucune femme n'était enceinte au moment de la sélection.

Étude sur l'utilisation réelle du produit en vente libre

Une étude sur l'utilisation réelle du produit disponible en vente libre¹⁸ a été menée pour déterminer si les comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg pouvaient être utilisés en toute sécurité et en toute efficacité sans la surveillance d'un professionnel de la santé. L'étude a été menée en 2000 dans 5 organismes affiliés à Planned Parenthood Federation of America situés dans diverses régions des États-Unis ainsi que dans 5 pharmacies situées dans l'État de Washington aux États-Unis.

Résultats des études

Étude pivot et étude menée par Ho et Kwan

L'analyse de l'efficacité primaire dans la population des deux études n'a révélé aucune différence quant aux caractéristiques de base des groupes. Dans les deux études, l'âge moyen était d'environ 27 ans et de nombreuses femmes avaient déjà été enceintes. Les origines ethniques des femmes ayant participé à ces deux études variaient considérablement selon la région où les centres d'étude étaient situés. Dans les deux études, près de la moitié des participantes avaient demandé une contraception d'urgence parce qu'elles n'avaient pas utilisé de méthode contraceptive durant un rapport sexuel, les autres l'avaient demandée parce que la méthode contraceptive utilisée avait échoué (préservatif déchiré, par exemple). Les dates de rapport sexuel par rapport aux dates d'ovulation étaient similaires entre les groupes de chaque étude. Dans les deux études, la distribution était asymétrique de sorte que les femmes ayant eu un rapport sexuel avant l'ovulation étaient plus nombreuses que celles qui l'avaient eue après. Dans chaque étude, le délai entre le rapport sexuel et le traitement était similaire pour les deux groupes. Les femmes qui avaient commencé le traitement dans les 24 heures suivant le rapport sexuel représentaient un peu moins de la moitié de l'échantillon dans l'étude pivot alors qu'elles représentaient presque les deux tiers dans l'étude menée par Ho et Kwan.

Dans l'étude pivot, 31 femmes (3,2 %) du groupe Yuzpe et 11 (1,1 %) des femmes du groupe lévonorgestrel sont tombées enceintes. Le risque relatif de grossesse était de 2,8 fois supérieur dans le groupe Yuzpe que dans le groupe comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg, et la limite de confiance inférieure unilatérale était de 1,53 à 95 %. Puisque la limite inférieure de confiance était supérieure à 0,5, la contraception d'urgence par le lévonorgestrel a été jugée aussi efficace que la méthode Yuzpe. Le fait que cette limite ait été supérieure à 1 est considéré comme une preuve suffisante indiquant que la contraception d'urgence au moyen du lévonorgestrel est plus efficace que la méthode Yuzpe.

Le traitement doit être initié sans retard car son efficacité peut diminuer plus le temps augmente entre le rapport sexuel non et l'instauration du traitement. L'efficacité est maximale lorsque le traitement a lieu dans les 24 heures qui suivent le rapport sexuel non protégé (95 % des grossesses prévues sont évitées) et diminue légèrement durant chaque période subséquente de 24 heures (61 % des grossesses prévues sont évitées lorsqu'il est pris dans les 48 à 72 heures suivant le rapport sexuel non protégé).

Dans l'étude menée par Ho et Kwan, 12 femmes (2,9 %) du groupe lévonorgestrel et 15 femmes (3,5 %) du groupe Yuzpe sont tombées enceintes.

Grossesse ectopique

La grossesse ectopique est un risque potentiel lors du recours à une contraception à base de progestine seulement ; cependant, les signalements de grossesses ectopiques sont rares. Il ne semble pas que les femmes ayant recours à la contraception d'urgence soient plus à risque que celles de la population non traitée. Les études comparatives et non comparatives ont été examinées par rapport au risque de grossesse ectopique. Si la grossesse ectopique se produit

dans 10 % des grossesses, telle qu'il est décrit dans les revues scientifiques¹³, 3 grossesses ectopiques auraient été identifiées dans les 5 études effectuées par l'OMS/PRH. Or, aucune n'a été observée. Sur les 30 grossesses rapportées dans les 30 autres petites études portant sur le Lévonorgestrel 0,75 mg qui ont été examinées, aucune grossesse ectopique n'a été signalée. Une seule grossesse ectopique est rapportée dans la littérature. Il ne semble pas y avoir d'augmentation du taux de grossesse ectopique après utilisation de Lévonorgestrel comme contraception d'urgence. De même, aucune des études cliniques ne rapporte d'anomalies congénitales.

Étude sur l'utilisation réelle du produit disponible en vente libre

Dans l'étude sur l'utilisation réelle du produit sans ordonnance, 665 femmes ont été recrutées, 585 ont été sélectionnées et 540 ont utilisé le produit au moins une fois. Le principal objectif de l'étude consistait à évaluer la fréquence des utilisations contre-indiquées ou inappropriées des comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg dans des conditions simulées de délivrance d'un médicament en vente libre. Les objectifs secondaires consistaient à évaluer l'incidence des utilisations répétées, des grossesses et des effets indésirables. L'étiquette du produit avait été rédigée de façon à être comprise par des femmes présentant un faible niveau d'instruction. Ces femmes n'avaient subi aucune évaluation médicale ni reçu de conseils avant de prendre le médicament.

Les antécédents en matière de reproduction et de contraception étaient semblables au sein des populations étudiées et se composaient de toute une série de caractéristiques démographiques représentant la population féminine aux États-Unis. Environ 68 % de la population incluse dans l'étude était composée de femmes qui n'avaient jamais été enceintes avant la première visite de recrutement, et plus de 80 % de cette population n'avaient pas d'enfants en vie. Au total, 92 % des femmes avaient indiqué avoir utilisé une méthode de contraception dans le mois précédant l'inclusion dans l'étude et 60 % ont mentionné avoir eu au moins une relation sexuelle non protégée par un moyen contraceptif durant ce mois. Près de 16 % d'entre elles ont indiqué avoir des cycles menstruels irréguliers.

L'utilisation contre-indiquée du produit a été observée chez 1,3 % des utilisatrices et l'utilisation incorrecte chez 7 % d'entre elles. En tout, 8 femmes ont utilisé le produit à deux reprises et 2 femmes l'ont utilisé trois fois pendant la période de l'étude ; la raison de l'utilisation répétée du produit correspondait aux indications d'emploi décrites sur l'étiquette du produit. Pendant l'étude, on a rapporté 10 grossesses chez les utilisatrices du produit (1,9 %). Les effets indésirables signalés par plus de 5 % des femmes ont été les douleurs abdominales, les céphalées, les nausées et l'asthénie. Ces résultats ont été constants au sein des sous-groupes de la population étudiée définis selon l'âge, la race, l'origine ethnique et le niveau d'instruction. On n'a rapporté aucun effet indésirable grave.

Dans des conditions simulées de disponibilité en vente libre, l'incidence de l'utilisation contre-indiquée a été extrêmement faible ; de même, l'incidence de l'utilisation incorrecte et d'utilisation répétée a été très faible. Le taux de grossesse et le profil d'effets indésirables ont confirmé les résultats des études antérieures menées sur le produit.

Schéma posologique à dose unique de comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg

Données démographiques et méthodologie des études

Étude pivot (étude 97902)

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle a permis d'évaluer l'efficacité et la sécurité du lévonorgestrel administré sous forme de dose unique de 1,5 mg dans le cadre d'une contraception d'urgence et de les comparer à celles de deux doses de 0,75 mg administrées à 12 heures d'intervalle. L'étude a été réalisée dans 15 centres de planification familiale situés en Chine, en Finlande, en République de Géorgie, en Hongrie, en Inde, en Mongolie, en Slovénie, en Suède, en Suisse et au Royaume-Uni de 1998 à 2001. Chacun des centres a recruté de 41 à 149 sujets.

Au total, 2 756 femmes en santé qui avaient besoin d'une contraception d'urgence ont été aléatoirement réparties dans l'un des deux groupes de l'étude : 1 379 devant recevoir 1 seule dose de 1,5 mg de lévonorgestrel et 1 377 devant en recevoir 2 doses de 0,75 mg. Au total, 41 sujets (1,5 %) ont été perdus de vue durant la période de suivi ; l'issue du traitement n'est donc pas connue pour ces femmes. Parmi les participantes perdues de vue, 22 avaient reçu la dose unique de 1,5 mg et 19 étaient dans le groupe de 2 doses de 0,75 mg de lévonorgestrel. On a constaté que 3 femmes (0,1 %) avaient eu des rapports sexuels non protégés par un moyen contraceptif après la date prévue de leurs menstruations et on les a considérées comme ayant abandonné le traitement étant donné qu'elles n'auraient pas dû recevoir ce dernier (parce qu'elles n'avaient pas besoin de contraception d'urgence). Sur ces 3 femmes, 1 était dans le groupe des 2 doses de lévonorgestrel et 2 dans le groupe de dose unique de lévonorgestrel. Par conséquent, la population en intention de traiter était de 1 356 dans les 2 groupes.

Il y a eu 156 cas de violation du protocole chez les 144 sujets. Il s'agissait principalement de rapports sexuels subséquents non protégés par un moyen contraceptif (31 dans le groupe de la dose unique et 30 dans le groupe des 2 doses) et de l'utilisation de la méthode du calendrier durant le cycle en cours (23 dans le groupe de la dose unique et 37 dans le groupe des 2 doses).

Résultats des études

Les caractéristiques en début d'étude étaient similaires pour les sujets randomisés dans chaque groupe. L'âge moyen était de 27 ans, le poids moyen de 56 kg, la taille moyenne de 1,63 m et la durée moyenne du flux menstruel de 5 jours. La durée moyenne du cycle menstruel des sujets était de 29,2 jours dans le groupe de la dose unique et de 29,3 jours dans le groupe des 2 doses. Dans les 2 groupes, 54 % des femmes étaient chinoises, 34 % étaient de race blanche et 12 % étaient asiatiques ou de race noire.

Dans le groupe de la dose unique, 53,5 % des sujets avaient demandé une contraception d'urgence parce qu'elles n'avaient pas pu utiliser un moyen contraceptif et 36,4 % parce que la méthode contraceptive utilisée avait échoué. Dans le groupe des 2 doses, ces proportions étaient respectivement de 50,6 % et de 39,5 %.

Dans le groupe de la dose unique, 45,9 % des sujets avaient demandé une contraception d'urgence dans les 24 heures, 27,8 % dans les 48 heures, 14,7 % dans les 72 heures, 6,4 % dans les 96 heures et 4,6 % après 97 heures. Dans le groupe des 2 doses, ces proportions étaient respectivement de 42,2 %, de 26,6 %, de 18,4 %, de 7,4 % et de 4,6 %.

Le pourcentage des grossesses évitées a atteint 81,9 % (IC : 72,1 à 88,9 %) dans le groupe ayant reçu 1 dose unique de lévonorgestrel et de 77,3 % (IC : 66,3 à 85,5 %) dans le groupe ayant reçu 2 doses de 0,75 mg, et le risque relatif de grossesse a été établi à 0,83 (IC : 0,46 à 1,50) pour le groupe ayant reçu la dose unique par rapport au groupe ayant reçu les 2 doses.

Les deux schémas posologiques étudiés se sont révélés très efficaces dans la contraception d'urgence. L'étude a montré une efficacité similaire du lévonorgestrel avec une dose unique de 1,5 mg ou 2 doses de 0,75 mg. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de lévonorgestrel ($p > 0,6$).

La comparaison de l'efficacité du produit selon qu'il est pris dans les 3 jours suivant le rapport sexuel non protégé ou dans un délai de 4 à 5 jours a mis en évidence une tendance d'efficacité à la baisse, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative en termes d'efficacité.

Pour tous les groupes de traitement combinés, une tendance significative quant aux taux de grossesse dans les 5 jours consécutifs au rapport sexuel non protégé est apparue pour chaque ensemble de paramètres d'efficacité, indiquant une augmentation des taux de grossesse selon le nombre de jours écoulés depuis le rapport sexuel. Cette même tendance a été observée en combinant les groupes ayant reçu les deux schémas posologiques de lévonorgestrel.

Post-hoc analysis of efficacy by weight:

L'analyse a posteriori²¹ des données publiées de deux études cliniques^{22, 23} sur des produits similaires à Contingency évaluant l'efficacité du lévonorgestrel à 1,5 mg (une seule dose) et à 0,75 mg (2 doses à 12 heures d'intervalle) a soulevé des questions concernant l'efficacité des contraceptifs d'urgence dont la seule substance active est le lévonorgestrel chez les femmes ayant un poids élevé.

Une analyse approfondie des données²⁴ a révélé que l'efficacité contraceptive du lévonorgestrel était réduite chez les femmes pesant 75 kg ou plus et inefficace chez les femmes ayant un poids supérieur à 80 kg, comme l'indiquent les données du tableau ci-dessous.

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

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

ÉTUDES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Une étude de biodisponibilité croisée, en double aveugle, randomisée, portant sur deux périodes, deux traitements avec administration d'une dose unique de CONTINGENCY à 0,75 mg (lévonorgestrel) (Jai Pharma Limited) et de Plan B[®] à 0,75 mg (lévonorgestrel) (fabriqué par Duramed Pharmaceuticals Inc.) a été réalisée sur des femmes indiennes adultes, en bonne santé, de type asiatique (n= 30) dans des conditions de jeûne.

Tableau 8 : Les moyennes des paramètres pharmacocinétiques de Lévonorgestrel sont tabulées ci-dessous

Lévonorgestrel (1 x 0,75 mg) À partir des données mesurées Moyennes géométriques des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence[†]	% rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 % =
ASC₀₋₇₂ (ng*h/mL)	198,6 213,9 (42,15)	201,8 216,9 (44,18)	0,98	91,53% – 105,87%
C_{max} (ng/mL)	13,46 14,20 (33,98)	13,48 13,97 (30,44)	1,00	91,24% – 109,29%
T_{max}[§] (h)	2,47 (67,95)	2,42 (51,28)		

* CONTINGENCY (Lévonorgestrel) 0,75 mg fabriqué par Jai Pharma Limited pour Mylan Pharmaceuticals ULC
† Plan B® 0,75 mg, (fabriqué par Duramed Pharmaceutical Inc.) a été acheté au Canada.
§Sous forme de moyenne arithmétique (%CV) uniquement.
Impossible de caractériser de manière fiable ASC_1 et $T_{1/2}$ en raison de la longue demi-vie d'élimination de Lévonorgestrel.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Études *in vivo* chez l'animal

Les essais normalisés d'activité progestative montrent que le lévonorgestrel agit comme un véritable progestatif lorsqu'il est testé dans le maintien de la grossesse et qu'il n'est pas intrinsèquement œstrogénique ni métaboliquement converti en œstrogène. Les études non cliniques réalisées sur l'utilisation du lévonorgestrel ou du norgestrel ont montré que le lévonorgestrel administré par voie sous-cutanée ou orale simule les principales propriétés de la progestérone naturelle en ce sens qu'il se lie au récepteur de la progestérone et produit une transformation glandulaire de l'endomètre. En outre, le lévonorgestrel maintient la grossesse dans le modèle animal approprié et retarde l'implantation des blastocystes. Le lévonorgestrel empêche également l'ovulation et la sécrétion de gonadotrophines, et présente une activité contraceptive mise en évidence dans un certain nombre de systèmes biologiques. Les paramètres qualitatifs et quantitatifs de la pharmacologie reproductive du lévonorgestrel ont été établis au moyen de nombreuses études sur des lapins, rats et souris.

Le lévonorgestrel peut augmenter le poids de l'utérus, mais ne se lie pas au récepteur de l'œstrogène et n'entraîne pas la kératinisation de l'épithélium vaginal. Une activité anti-œstrogénique contre les effets de l'estrone ou de l'estradiol sur le vagin et l'utérus a été démontrée après l'administration parentérale du lévonorgestrel. Cet antagonisme œstrogénique suggère que le lévonorgestrel agit comme la progestérone. Il n'existe cependant pas de preuve permettant d'établir un antagonisme des tumeurs mammaires induites par l'œstrogène, de la surstimulation utérine ou des cataractes. Le lévonorgestrel peut se fixer au récepteur androgénique et a des effets androgènes anaboliques dont un effet protecteur de la masse osseuse contre l'ostéopénie dans un modèle animal. Toutefois, il inhibe l'ovulation à des doses beaucoup plus faibles que celles qui ont été nécessaires pour produire des effets androgéniques et anaboliques sur des tissus cibles appropriés. Dans un certain nombre d'autres évaluations normalisées de l'activité endocrine, le lévonorgestrel n'a montré aucune activité glucocorticoïde, minéralocorticoïde et antiminéralocorticoïde décelable *in vivo*, bien qu'il se lie au récepteur des glucocorticoïdes (aldostérone).

Le tableau 9 résume le profil qualitatif du lévonorgestrel concernant la fonction sexuelle.

Tableau 9 : Profil pharmacologique qualificatif non clinique du lévonorgestrel concernant les fonctions sexuelles

Test	Activité
Activité progestative	
<i>In vivo</i>	Active
Liaison au récepteur	Active
Contraception	
<i>In vivo</i>	Active
Inhibition de la fertilité	
Inhibition des gonadotrophines	Active
Inhibition de l'ovulation	Active
Modification du cycle œstral	Active
Activité pseudoandrogénique/anabolique	
<i>In vivo</i>	Active/Inactive pour certains
Liaison au récepteur	Active/Inactive pour certains
Activité antiandrogénique	
<i>In vivo</i>	Inactive
Activité œstrogénique	
<i>In vivo</i>	Inactive
Liaison au récepteur	Inactive
Antagonisme de l'œstrogène	
<i>In vivo</i>	Active
Liaison au récepteur	Inactive

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique non clinique du lévonorgestrel a été étudiée en vue de son utilisation comme contraceptif oral à faible dose. Les données obtenues indiquent une biodisponibilité orale du lévonorgestrel plus faible chez les animaux que chez l'humain, l'excrétion urinaire et biliaire d'une dose absorbée et la formation de métabolites conjugués. La pharmacocinétique d'une dose unique élevée n'a pas été étudiée chez les animaux.

TOXICOLOGIE

La toxicologie non clinique du lévonorgestrel ou du norgestrel a été étudiée dans le cadre de plusieurs études sur des rongeurs, des chiens et des singes, y compris une étude d'administration répétée pendant 7 ans à des singes, de nombreuses études de toxicité sur la reproduction et des études de mutagénicité. Toutes ces études ont été réalisées à la phase préclinique de la mise au point du norgestrel comme contraceptif oral classique ou comme implant contraceptif. Ces nombreuses preuves ont servi de fondement à l'approbation des contraceptifs oraux contenant jusqu'à 500 µg de norgestrel en association avec de l'éthinylestradiol ou 75 µg seul, lorsque l'usage prévu nécessitait une administration à long terme.

Les membres du Panel d'évaluation toxicologique du programme spécial (OMS) ont passé en revue les données disponibles sur les animaux concernant le lévonorgestrel et ont conclu que les données toxicologiques et tératologiques provenant des études sur le lévonorgestrel employé chez les animaux donnent une indication suffisante de l'innocuité de son utilisation comme implant contraceptif. Le tableau 10 résume les études de toxicité.

Tableau 10 : Études de toxicité examinées antérieurement par la FDA

Titre	Date	Dose de Wy-3707	Durée
Études sur des rongeurs			
Étude de toxicité du norgestrel en association avec l'éthinylestradiol chez la souris (rapports de 10:1 et 20:1)		0,0002 et 0,0004 % de l'alimentation	81-83 semaines
Études de toxicité chez les rongeurs	6/12/62	0,0125, 0,025 mg/kg	7,5 semaines
Toxicité subaiguë de Wy-3707 seul, de mélanges de Wy-3707 et d'éthinylestradiol, et d'éthinylestradiol seul chez le rat	6/12/64	0,01, 0,1, 0,2 mg/kg	7-10 semaines
Étude de toxicité de Wy-3707 en association avec l'éthinylestradiol chez le rat (rapports de 2:1 et 5:1)	7/1/66	0,0001 - 0,0025 mg/kg	36-38,5 semaines
Étude de toxicité de Wy-3707 en association avec l'éthinylestradiol chez le rat (rapports de 25:1, 20:1 et 2:1)	7/1/66	0,00025, 0,005, 0,001 mg/kg	56 semaines
Étude de toxicité chronique de Wy-3707 chez le rat	7/1/66	0,001, 0,01, 0,05, 0,1 mg/kg	62,5-80 semaines
Études de toxicité de Wy-3707 et de l'éthinylestradiol chez le rat	7/1/66	0,0001 - 0,001 mg/kg	99,5-100 semaines
Études de toxicité de Wy-3707 en association avec l'éthinylestradiol chez le rat (rapport de 10:1)	7/1/66	0,000-0,01 mg/kg	99-100 semaines
Études sur des chiens			
Toxicité subaiguë chez le chien	6/2/64	1, 10, 50 mg/kg	6 semaines
Études de toxicité subaiguë de Wy-3707 seul, de mélanges de Wy-3707 et d'éthinylestradiol et d'éthinylestradiol seul chez le chien	6/17/64	1, 10, 50 mg/kg	6 semaines
Étude de toxicité chronique de Wy-3707 chez le chien	10/14/65	1, 10, 20 mg/kg	52-52,5 semaines
Études de toxicité de Wy-3707 en association avec l'éthinylestradiol chez le chien (rapport de 10:1)	7/1/66	1 or 2 mg/kg	54 et 104 semaines
Études de toxicité de Wy-3703 et Wy-3707 en association avec l'éthinylestradiol chez le chien (rapport de 20:1)	7/1/66	2 or 4 mg/kg	25-36 semaines
Études de toxicité de Wy-3707 et de l'éthinylestradiol chez le chien	7/1/66	0,01, 0,1, 0,2, 1,0 mg/kg	54, 64 et 100/104 semaines

Études de toxicité du norgestrel chez le chien	~1977	0,1, 0,25 mg/kg	7 ans
Études sur des primates			
Étude de toxicité du norgestrel chez le singe rhésus	977	0,02, 0,1, 0,5 mg/kg	7 ans

Études de toxicité aiguë : dans les études portant sur une dose unique, la DL₅₀ du norgestrel administré par voie orale était supérieure à 5 000 mg/kg chez les rongeurs et les chiens. Les doses multiples administrées à des souris pendant 18 mois n'ont pas eu d'effet. Chez les rats, mis à part les effets physiologiques exagérés prévus avec de fortes doses d'œstrogènes, peu de signes de toxicité ont été observés : il s'agissait entre autres d'une diminution du poids de l'hypophyse, de modifications au niveau des sécrétions cervicales et vaginales et de modifications hyperplasiques de l'endomètre. Le taux de croissance et la consommation d'aliments ont diminué chez les animaux traités ayant reçu de fortes doses de norgestrel.

Études de toxicité chronique : les données provenant des 7 premières années d'une étude sur l'administration répétée pendant 10 ans de d,l-norgestrel à des singes rhésus viennent appuyer son utilisation clinique en tant que contraceptif oral. Au total, 64 singes rhésus femelles (16/groupe) ont reçu du norgestrel à raison de 0 mg, 0,02 mg, 0,1 mg et 0,5 mg/kg/jour sous forme de supplément alimentaire pendant 21 jours consécutifs suivis d'une période de 7 jours sans traitement (cycle de 28 jours). Le norgestrel n'a pas eu d'effet sur la mortalité, le comportement, le poids corporel moyen, la fonction endocrine ou les examens ophtalmoscopiques. Un certain nombre de changements mineurs attribuables à la dose ont été observés dans l'hématocrite, les temps de Stypven, le temps de thromboplastine partielle activée, les concentrations de fibrinogène et la production de 17-hydroxycorticostéroïdes dans l'urine. Aucun résultat des évaluations macroscopiques ou histopathologiques n'indiquait de toxicité et l'examen microscopique des frottis cervicaux n'a mis aucune néoplasie en évidence. Aucun nodule mammaire n'était palpable à la fin des première, troisième, sixième et septième années, aucun des singes n'avait de nodules mammaires palpables à la fin des sixième et septième années et aucun effet sur le nombre de nodules mammaires palpables ou sur le mois auquel le premier nodule mammaire a été trouvé n'ont été observés au cours des sept ans. Selon les conclusions de la FDA des États-Unis, l'administration de norgestrel à des singes femelles pendant 10 ans n'a causé essentiellement aucun effet importun.

Études de carcinogénicité : chez les souris CF-LP (MTV⁺), auxquelles on a administré des doses faibles (2 à 5 fois les doses cliniques), moyennes (50 à 150 fois les doses cliniques) et élevées (200 à 400 fois les doses cliniques) pendant 80 semaines, aucun effet n'a été observé sur l'incidence de tumeurs tissulaires. Chez des souris castrées C3HxRIII (MTV⁺) ayant reçu 0,5 mg/kg de d-norgestrel ou 1 mg/kg de dl-norgestrel dans leur régime alimentaire, l'incidence des tumeurs mammaires a été légèrement plus élevée en l'absence de tout effet sur la latence. Chez le rat, l'administration de norgestrel dans l'alimentation (doses non décrites) pendant 104 semaines n'a pas eu d'effet sur l'incidence des tumeurs.

Génotoxicité : le lévonorgestrel n'a montré aucun potentiel de génotoxicité à la suite d'un test d'Ames standard dans la détection de la mutagénicité (salmonelle/microsome).

Toxicité pour la reproduction : de nombreuses études de toxicité pour la reproduction ont été réalisées par administration de doses répétées pour évaluer les effets sur la fertilité des accouplements, la fécondité, le rétablissement de la fertilité après le traitement, les effets sur le cycle œstral, les effets claudogéniques ainsi que des études de reproduction classiques de segment I, II, et III. Les études susceptibles de présenter le plus grand intérêt pour la contraception d'urgence sont les études sur le rétablissement de la fertilité et les anomalies congénitales. Dans le cadre d'une étude sur des souris auxquelles on a administré jusqu'à 50 fois la dose utilisée chez l'humain, aucune perturbation irréversible de la fertilité n'a été observée.

Les études de segment II ont consisté à donner des doses répétées durant l'organogénèse. Aux concentrations requises pour maintenir la grossesse, des effets virilisants ont été observés et ils étaient nettement plus importants que ceux de la progestérone. Sur les 439 fœtus de femelles traitées par ces concentrations de norgestrel, 2 présentaient des déformations ; 1 fœtus d'une femelle ayant reçu 3 mg de norgestrel par voie sous-cutanée avait une fermeture rachidienne incomplète et 1 fœtus d'une femelle ayant reçu 3 mg de norgestrel par voie orale présentait un retard de développement du crâne. Les 88 fœtus témoins étaient normaux. Des déformations occasionnelles sont apparues chez les autres groupes traités aux progestatifs et elles étaient plus fréquentes lorsque les mères étaient castrées. Dans le cadre d'une étude qui consistait à administrer du norgestrel par voie sous-cutanée du 16^e au 19^e jour de la gestation, la probabilité de virilisation des fœtus femelles était pratiquement égale à celle du propionate de testostérone et 3 fois plus élevée que celle de l'acétate de noréthindrone. L'examen histologique a montré que l'administration par voie sous-cutanée de 0,1 mg/jour de norgestrel est efficace, tandis que celle de 10 mg/jour par voie orale est inefficace. Pour obtenir une augmentation décelable à l'échelle macroscopique de la distance anogénitale, une dose de 3 mg/jour par voie sous-cutanée étaient nécessaires.

RÉFÉRENCES

- 1 Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation.. Randomized controlled trial of Lévonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptive for emergency contraception. *The Lancet* 1998; 352:428-33.
- 2 Bracken M.B.. Oral contraception and congenital malformations In offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* 1990 Sep; 76:552-57.
- 3 Back DJ, Orme ML'E. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptive. In: *Steroid Contraceptives and Women's Response*. Snow R and Hall P (Ed.). Plenum Press, New York. 1994; pp 103-12.
- 4 Brenner PF, Mishell DR, Stanczyk FZ, Goebelsmann U. Serum levels of *d*-Norgestrel, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estradiol, and progesterone in women during and following ingestion of combination oral contraceptives containing *dl*-Norgestrel. *Am J Obstet Gynecol*. 1977; 129:133-40.
- 5 Crawford et al., as summarized by Back and Orme (referenced above), 1994.
- 6 Family Health International. Plan B Over-the-Counter Label Comprehension Study. October 4, 2001. Unpublished manuscript. Prepared under contract with Women's Capital Corporation for regulatory submissions.
- 7 Fotherby K. Lévonorgestrel: Clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 28:203-15.
- 8 Fotherby K. Pharmacokinetics of gestagens: Some problems. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 163:323-328.
- 9 He CH, Shi YE, Liao DL, Zhu YH, Xu JQ, Matlin SA, Vince PM, Fotherby K, Van Look PF. Comparative cross-over pharmacokinetic study on two types of postcoital contraceptive tablets containing Lévonorgestrel. *Contraception*. 1990; 41:557-67.
- 10 Ho PC and Kwan MSW. A prospective randomized comparison of Lévonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Human Reproduction*. 1993; 8:389-392.
- 11 Hümpel M, Wendt H, Pommerenke G, Weiss C, Speck U. Investigations of pharmacokinetics of Lévonorgestrel to specific consideration of a possible first-pass effect in women. *Contraception*. 1978; 17: 207-20.
- 12 McCann MF. Lévonorgestrel literature review. July 2, 1998. Unpublished manuscript. Prepared under contract with Women's Capital Corporation for regulatory submissions.
- 13 McCann MF. and Potter LS. Progestin-only oral contraception: A comprehensive review. *Contraception*. 1994; 50:S1-S198.

- 14 Nilsson S, Nygren K, Johansson EDB. D-Norgestrel concentrations in maternal plasma, milk, and child plasma during administration of oral contraceptives to nursing women. *Am J Obstet Gynecol.* 1977; 129:178-84.
- 15 Rogers SM, Back DJ, Stevenson PJ, Grimmer SF, Fotherby K. Paracetamol interaction with oral contraceptive steroids: Increased plasma concentrations of ethinyloestradiol. *Br J Clin Pharmacol.* 1987; 23:721-25.
- 16 Shi YE, Zheng SH, Zhu YH, He CH, Yu PP, Fotherby K. Pharmacokinetic study of Lévonorgestrel used as a postcoital agent. *Contraception* 1988; 37:359-69.
- 17 Weiner E, Victor A, Johansson E. Plasma levels of d-Norgestrel after oral administration. *Contraception.* 1976; 14:563-70.
- 18 Family Health International. Plan B Over-the-Counter Actual Use Study. September 30, 2002. Unpublished study report. Prepared under contract with Women's Capital Corporation for regulatory submissions.
- 19 WHO, von Hertzen H, Piaggio G, et al. Low Dose Mifepristone and Two Regimens of Lévonorgestrel for Emergency Contraception: a WHO Multicenter Randomized Trial. *The Lancet* 2002; 360:1803.
- 20 PRODUCT MONOGRAPH: Plan B® (Lévonorgestrel Tablets 0.75 mg): Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. 41 Moores Road, Frazer, PA 19355; July 17, 2014. Submission Control No: 174250, 175565.
- 21 Glasier A, Cameron ST, Blithe D, Scherrer B, Mathe H, Levy D, Gainer E, Ulmann A. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and Lévonorgestrel. *Contraception.* 2011; 84: 363-367
- 22 Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception. A randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology* 2006; 108(5):1089-1097
- 23 Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, et al. Ulipristal acetate versus Lévonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and metaanalysis. *Lancet* 2010; 375:555-62 (see also Clinical Trials NCT00271583 and NCT00551616 at <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>)
- 24 Summary of Product Characteristics Norlevo 1.5 mg tablet available at <http://www.medicines.ie/>

PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AU CONSOMMATEUR

CONTINGENCY

Comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de CONTINGENCY et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements relatifs à CONTINGENCY. Pour toute question au sujet de ce médicament, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament est utilisé dans les cas suivants :

CONTINGENCY est une méthode contraceptive d'urgence ou d'appoint.

CONTINGENCY peut éviter une grossesse en cas d'accident de contraception (tel que la rupture d'un préservatif) ou lorsque aucun moyen contraceptif n'a été utilisé. Le traitement est le plus efficace s'il est utilisé dans les premières 72 heures (3 jours) suivant le rapport sexuel non protégé.

CONTINGENCY ne peut pas mettre fin à une grossesse en cours. Bien qu'aucune donnée scientifique ne prouve que CONTINGENCY puisse être nocif à un embryon en développement, les femmes enceintes ne doivent pas utiliser ce produit.

CONTINGENCY ne doit pas être utilisé à la place de moyens contraceptifs normaux. Il n'est pas aussi efficace que la plupart des autres contraceptifs lorsque ceux-ci sont utilisés convenablement.

Mode d'action :

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

CONTINGENCY peut être utilisé à la suite d'un rapport sexuel non protégé, par exemple :

- Aucun moyen contraceptif n'a été utilisé
- Une méthode de contraception n'a pas fonctionné, par exemple:

- Rupture, glissement ou mauvaise utilisation du préservatif
- Déplacement, endommagement ou retrait précoce du diaphragme ou de la cape cervicale
- Échec du coït interrompu
- Erreur de calcul de la période fertile par les femmes pratiquant l'abstinence périodique
- Expulsion du stérilet
- Oubli de prise d'un contraceptif oral
- Retard dans le début d'une nouvelle plaquette de pilules
- Retard dans l'obtention d'une injection contraceptive programmée
- En cas d'agression sexuelle (viol)

Dans quels cas ce médicament ne doit-il pas être utilisé :

Vous ne devez pas utiliser CONTINGENCY si :

- Votre grossesse est confirmée ou si vous pensez que vous êtes enceinte
- Vous êtes allergique au Lévonorgestrel ou à tout autre ingrédient de la composition (voir la liste des ingrédients non médicinaux ci-dessous)
- Vous avez des saignements vaginaux anormaux

Ingrédient médicinal :

Lévonorgestrel

Ingrédients non médicinaux :

Dioxyde de silice colloïde, amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et polyvinylpyrrolidone K-25.

Formes posologiques :

La boîte contient deux comprimés contenant chacun 0,75 mg de lévonorgestrel. Le comprimé est de couleur blanc à blanc cassé, rond, plat à bord biseauté, non pelliculé avec « L840 » imprimé en creux sur un côté et l'autre côté lisse.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- **CONTINGENCY ne procure pas de protection contre le VIH/SIDA et les autres maladies sexuellement transmissibles (MST), telles que la syphilis, la blennorragie, la chlamyde et l'herpès.** Si vous êtes inquiète parce que vous pensez que vous êtes infectée par le VIH/SIDA, ou une autre maladie sexuellement transmissible, veuillez en parler à votre médecin la santé et demandez-lui des conseils sur la façon de vous protéger dans le futur.

- **Si vos règles ont plus d'une semaine de retard, vous devez contacter votre médecin et effectuer un test de grossesse.**

CONTINGENCY est uniquement un contraceptif d'urgence et ne doit pas être utilisé de manière régulière. CONTINGENCY n'évite pas la survenue d'une grossesse aussi efficacement que la plupart des autres méthodes contraceptives (par exemple, contraceptifs oraux (pilule), stérilet, implants ou préservatifs). Une femme sexuellement active ne doit pas utiliser CONTINGENCY comme moyen de contraceptif régulier.

CONTINGENCY procure seulement une protection à court terme contre la grossesse. Tout rapport sexuel ultérieur peut toujours entraîner une grossesse si aucun moyen contraceptif n'est utilisé. Vous devez pratiquer l'abstinence sexuelle ou utiliser une autre méthode contraceptive barrière jusqu'à vos prochaines règles prévues pour ne pas vous exposer au risque de tomber enceinte.

AVANT de prendre CONTINGENCY, veuillez demander conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez déjà présenté une ou plusieurs des affections suivantes :

- Saignement vaginal inhabituel qui n'a pas encore été diagnostiqué
- Cancer du sein diagnostiqué ou suspecté
- Maladie hépatique active ou tumeur du foie
- Diabète
- Hypertension (affection cardiaque)
- Vous êtes enceinte ou allaitez
- Vous pesez 75 kg ou plus.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avant de prendre CONTINGENCY, veuillez demander conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants :

Exemples de médicaments pouvant diminuer l'efficacité de CONTINGENCY:

- Anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine, primidone, phénobarbital)
- Antibiotiques (ampicilline, cotrimoxazole, tétracycline, temafloxacin, clarithromycine)
- rifampicine
- rifabutine
- griséofulvine
- *Hypericum perforatum* (millepertuis)
- Acétate d'ulipristal

Si vos règles sont en retard de plus d'une semaine et si vous avez pris l'un ou l'autre de ces médicaments, vous devez contacter votre médecin ou pharmacien et effectuer un test de grossesse.

Vous devez informer votre médecin si vous avez pris CONTINGENCY dans les 3 jours précédant un frottis cervical car cela peut en affecter les résultats.

UTILISATION CORRECTE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

CONTINGENCY peut éviter la grossesse si les deux comprimés sont pris ensemble dans les 72 heures (3 jours) et de préférence dans les 12 heures suivant un accident contraceptif ou un rapport sexuel non protégé (sexes sans contraceptif). Il ne faut pas tarder à prendre le traitement car CONTINGENCY est d'autant plus efficace que vous le prenez après un rapport sexuel non protégé.

CONTINGENCY peut être pris avec un verre d'eau.

Si vous vomissez dans les 2 heures suivant la prise de CONTINGENCY, veuillez contacter votre médecin ou pharmacien car vous avez peut-être besoin d'une autre dose.

Important : si plus de 72 heures (3 jours) se sont écoulées depuis le rapport sexuel non protégé, CONTINGENCY pourrait ne pas être efficace. Veuillez consulter votre médecin pour envisager les autres options.

Même si le risque de grossesse est maximal au milieu du cycle mensuel (éventuellement dès le 10^e jour après le début de vos dernières règles), vous pouvez tomber enceinte à d'autres moments du mois. CONTINGENCY peut être administré à tout moment au cours de votre cycle mensuel si vous craigniez une grossesse non désirée.

Le traitement ne déclenche pas les règles. Vous pourriez avoir des pertes vaginales quelques jours après la prise de CONTINGENCY, mais ce ne sont pas les règles. Vos prochaines règles devraient survenir à la date prévue (ou quelques jours plus tôt ou plus tard). Si vous avez un retard de menstruation de plus d'une semaine ou si vous d'autres points vous préoccupent, veuillez en parler avec un professionnel de la santé. Une utilisation plus qu'occasionnelle (plus d'une fois au cours d'un cycle menstruel ou plus d'une fois par mois) peut perturber votre cycle menstruel (règles).

Si vous êtes sexuellement active et que vous ne souhaitez pas tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception fiable de manière régulière. Si vous souhaitez avoir plus de renseignements concernant les contraceptifs normaux ou si vous avez du mal à pratiquer une méthode, demandez à votre médecin de vous aider à choisir une méthode qui fonctionne.

CONTINGENCY est moins efficace chez les femmes pesant 75 kg ou plus et n'est pas efficace chez les femmes pesant plus de 80 kg. Si votre poids est égal ou supérieur à 75 kg, veuillez demander à votre médecin qu'il vous conseille sur les autres méthodes de contraception d'urgence.

Surdosage :

En cas de surdosage, veuillez contacter immédiatement un médecin, le service des urgences d'un hôpital proche ou le centre anti-poison de votre localité, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Les symptômes d'un surdosage sont notamment des nausées, vomissements, saignements vaginaux, et peuvent entraîner des perturbations du cycle menstruel.

EFFETS INDÉSIRABLES ET CE QU'IL FAUT FAIRE

CONTINGENCY peut causer des effets indésirables temporaires chez certaines femmes. Ces effets indésirables ne durent généralement pas plus de 24 heures.

Effets secondaires fréquents :

- **Nausées:** surviennent chez 14 à 23 % des femmes prenant des comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg.
- **Douleurs abdominales :** surviennent chez environ 18 % des femmes prenant des comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg.
- **Fatigue :** survient chez environ 17 % des femmes prenant des comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg.
- **Céphalées :** surviennent chez environ 17 % des femmes prenant des comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg.
- **Étourdissements :** surviennent chez environ 11 % des femmes prenant des comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg.
- **Sensibilité mammaire:** survient chez environ 11 % des femmes prenant des comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg.
- **Vomissements :** surviennent chez environ 6 % des femmes prenant des comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg.
- **Diarrhée :** survient chez environ 5 % des femmes prenant des comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg.
- **Règles irrégulières :** certaines femmes auront des pertes vaginales à la suite de la prise de CONTINGENCY. La plupart des femmes auront leurs prochaines règles à la date prévue ou plus tôt. Lorsque CONTINGENCY est utilisé de façon répétée (plus d'une fois au cours d'un cycle menstruel ou plus que l'utilisation occasionnelle d'une fois par mois), des modifications du cycle menstruel peuvent se produire, comme un cycle plus long ou plus court ou des règles plus ou moins abondantes que la normale.

Effets secondaires moins fréquents : migraine ou maux de tête violents, douleurs dans le bas du ventre, règles douloureuses et pertes vaginales. Si les symptômes

persistent pendant plus de 48 heures ou s'ils sont graves, veuillez consulter votre médecin.

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

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, LEURS FRÉQUENCES ET CE QU'IL FAUT FAIRE

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

- Démangeaisons et éruptions cutanées
- Des crampes ou de fortes douleurs dans votre estomac ou ventre avant la date normale de vos prochaines règles, ce qui peut être le signe d'une grossesse ectopique (dans la trompe de Fallope), laquelle est un problème médical grave
- Hémorragie utérine
- Hémorragie vaginale

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conserver les comprimés de CONTINGENCY à une température comprise entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

Tenir hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Vous pouvez participer à l'amélioration de la sécurité d'utilisation des produits de santé au Canada en signalant des effets indésirables graves et inattendus à Health Canada. Votre déclaration peut contribuer à identifier de nouveaux effets indésirables et à modifier les données de sécurité du produit.

3 modes de déclaration possibles :

- **En ligne sur MedEffect (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>) ;**
- **En appelant le 1-866-234-2345 (appel gratuit) ;**
- **En remplissant un formulaire de déclaration d'effets indésirables par le consommateur et en l'envoyant par :**
 - **Fax au numéro 1-866-678-6789 (appel gratuit), ou**
 - **Courrier à : Canada Vigilance Program
Health Canada, Postal Locator 0701E
Ottawa, ON
K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies et le formulaire de déclaration sont disponibles sur le site de MedEffect (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>).

REMARQUE : *Veillez contacter votre médecin pour obtenir des informations sur la manière de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils d'ordre médical.*

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Vous pouvez vous procurer ce document, en plus de la monographie complète du médicament à l'attention des professionnels de la santé, en contactant le distributeur, Mylan Pharmaceuticals ULC, par téléphone au 1-800-575-1379 ou sur www.mylan.ca

Cette brochure a été préparée par Mylan Pharmaceuticals ULC, 85 Advance Rd, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6, Canada.

Date de la dernière mise à jour : 24 août 2015.