

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

BACKUP PLAN ONESTEP®

Comprimés de lévonorgestrel à 1,5 mg
Norme maison

CONTRACEPTIF D'URGENCE

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

DATE DE RÉVISION :
24 janvier 2020

Numéro de contrôle: 234289

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	25
RÉFÉRENCES	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	33

BACKUP PLAN ONESTEP®

Comprimés de lévonorgestrel à 1,5 mg
Norme maison

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 1,5 mg	Cellulose microcristalline PH102, croscarmellose sodique, lactose monohydraté Fast Flo, poloxamère 188, stéarate de magnésium végétal

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

BACKUP PLAN ONESTEP® (comprimés de lévonorgestrel à 1,5 mg) est un contraceptif d'urgence qui peut prévenir la grossesse s'il est pris dans les 72 heures (3 jours) qui suivent une relation sexuelle non protégée ou l'échec présumé ou avéré d'une méthode de contraception, par exemple :

- lorsque aucun contraceptif n'a été utilisé;
- en cas d'échec d'une méthode contraceptive, y compris les cas suivants :
 - déchirure, retrait accidentel ou utilisation inadéquate du condom,
 - déplacement, rupture ou enlèvement trop rapide du diaphragme ou de la cape cervicale,
 - échec de la méthode du coït interrompu,
 - erreur dans la détermination de la phase féconde de la femme lors de l'utilisation de la méthode de planification familiale naturelle,
 - expulsion du stérilet,
 - oubli d'une dose de contraceptif oral,
 - retard à commencer une nouvelle plaquette de contraceptifs oraux,
 - non-respect du calendrier des injections (contraceptifs injectables);
- en cas d'agression sexuelle.

BACKUP PLAN ONESTEP® doit être utilisé sans tarder, car son efficacité peut diminuer à mesure qu'augmente l'intervalle entre la relation sexuelle non protégée par une méthode de contraception et la prise du produit. L'efficacité du produit est maximale lorsqu'il est pris dans les 24 heures qui suivent la relation sexuelle non protégée et diminue légèrement durant chaque période subséquente de 24 heures.

Le pourcentage de probabilité de grossesse associé aux comprimés de lévonorgestrel a été calculé en fonction d'une utilisation unique. L'utilisation répétée de comprimés de lévonorgestrel augmente le

pourcentage cumulatif de probabilité de grossesse. Il n'est pas recommandé d'utiliser les comprimés de lévonorgestrel comme méthode contraceptive ordinaire.

Les comprimés de lévonorgestrel n'empêchent pas la grossesse après une relation sexuelle subséquente non protégée par une méthode de contraception suivant la prise du produit. Après avoir pris BACKUP PLAN ONESTEP[®], la femme doit s'abstenir de toute relation sexuelle ou utiliser une autre méthode contraceptive jusqu'à ses prochaines règles.

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 les comprimés de lévonorgestrel ont été utilisés 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 la santé pour obtenir des conseils sur l'emploi d'une méthode contraceptive ainsi que sur la prévention des maladies transmissibles sexuellement. Le cas échéant, les comprimés de lévonorgestrel devraient tout de même lui être délivrés.

Gériatrie : Les comprimés de lévonorgestrel n'ont pas fait l'objet d'études chez cette population.

Pédiatrie : Les comprimés de lévonorgestrel n'ont pas fait l'objet d'études chez cette population.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patientes qui présentent une hypersensibilité à l'ingrédient actif du médicament, le lévonorgestrel, ou à l'un des ingrédients de la formulation ne doivent pas utiliser BACKUP PLAN ONESTEP[®]. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Les comprimés de lévonorgestrel sont contre-indiqués en cas de grossesse connue ou soupçonnée. Il ne doit pas être utilisé par une femme déjà enceinte, en particulier si elle a eu récemment des saignements anormaux. Un test de grossesse devrait être effectué avant la prise de BACKUP PLAN ONESTEP[®].
- BACKUP PLAN ONESTEP[®] n'est pas recommandé pour les patientes qui présentent des saignements vaginaux anormaux d'étiologie inconnue. Un test de grossesse devrait être effectué avant la prise de BACKUP PLAN ONESTEP[®].

Les progestatifs oraux sont couramment utilisés dans la prévention à long terme de la grossesse et sont contre-indiqués dans certains cas (par exemple, en présence d'une hépatopathie aiguë, de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes ou d'antécédents de telles tumeurs, de cancer du sein connu ou soupçonné et de saignements vaginaux anormaux d'étiologie inconnue). On ignore si ces contre-indications s'appliquent également à la prise unique de deux comprimés de lévonorgestrel à titre de contraceptif d'urgence, mais ces risques doivent être pris en considération si les comprimés de lévonorgestrel doivent être prescrits à plus d'une occasion.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

BACKUP PLAN ONESTEP® (comprimés de lévonorgestrel) ne sont pas un agent abortif et ne doivent pas être pris par une femme enceinte à cette fin, car il serait inefficace.

Il faut bien expliquer aux patientes que BACKUP PLAN ONESTEP® (comprimés de lévonorgestrel) n'offre aucune protection contre l'infection au VIH (sida) ni contre aucune autre maladie transmise sexuellement.

L'utilisation de comprimés œstroprogestatifs cycliques oraux est associée à une augmentation des risques de présenter plusieurs maladies 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. Aucun lien n'a été établi entre ces troubles et l'utilisation régulière de contraceptifs oraux contenant un progestatif seulement, mais on ignore si l'utilisation à court terme (une dose unique) et à fortes doses de ces contraceptifs en accentuerait le risque. Les comprimés de lévonorgestrel ne contiennent pas d'œstrogènes. 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.

BACKUP PLAN ONESTEP® (comprimés de lévonorgestrel) ne doit pas être utilisé à titre de méthode de contraception ordinaire. L'efficacité des comprimés de lévonorgestrel a été calculée en fonction d'une utilisation unique. L'utilisation répétée des comprimés de lévonorgestrel augmente le pourcentage cumulatif de probabilité de grossesse.

Migraine et maux de tête : La cause de l'apparition ou de l'exacerbation de migraines ou de la survenue d'un nouveau cycle migraineux récurrent, persistant ou aigu à la suite de l'utilisation de comprimés de lévonorgestrel doit être évaluée, car elle peut constituer une contre-indication à l'utilisation future de comprimés de contraception d'urgence.

L'utilisation concomitante de BACKUP PLAN ONESTEP® avec des médicaments contenant de l'acétate d'ulipristal n'est pas recommandée (voir la section *Interactions médicament-médicament*).

Carcinogénèse et mutagenèse

Se reporter à la section Toxicologie de la partie II : Renseignements scientifiques.

Cardiovasculaire

Hypertension : Les patientes qui présentent une hypertension artérielle essentielle bien maîtrisée peuvent prendre des contraceptifs oraux combinés contenant des œstrogènes et de la 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.

Endocrinien/métabolisme

Diabète : Les effets des comprimés de lévonorgestrel 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 leur besoin en insuline. Néanmoins, les femmes diabétiques doivent faire l'objet d'une surveillance lorsqu'elles prennent des comprimés de lévonorgestrel.

Hépatique

Fonction hépatique : 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 aux comprimés de lévonorgestrel pour les femmes ayant des antécédents d'hépatopathie ne sont pas connus. Les femmes ayant de tels antécédents qui prennent des comprimés de lévonorgestrel doivent faire 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 un progestatif seulement 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 les comprimés de lévonorgestrel. À la date prévue de leurs règles, environ 77 % des femmes ayant utilisé 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 \pm 5 jours, tandis que 4,5 % seulement d'entre elles ont eu un retard de règles de plus de 7 jours. **La possibilité d'une grossesse doit être envisagée si les règles tardent de plus d'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 un progestatif seulement 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. Des antécédents de grossesse ectopique ne doivent pas être considérés comme une contre-indication à l'utilisation de cette méthode de contraception d'urgence. Cependant, le médecin doit rester vigilant et ne pas écarter la possibilité d'une grossesse ectopique advenant qu'une femme devienne enceinte ou se plaigne de douleurs au bas-ventre après avoir pris des comprimés de lévonorgestrel.

Grossesse soupçonnée : Un test de grossesse s'impose lorsqu'une grossesse est soupçonnée. Il faut conseiller aux femmes de s'abstenir de toute relation sexuelle ou d'utiliser une autre méthode contraceptive jusqu'aux prochaines règles normales après avoir pris des comprimés de lévonorgestrel. Si une menstruation normale ne survient pas en dedans d'une semaine de la date prévue, la grossesse devrait être confirmée à l'aide d'un test de grossesse et un suivi doit être fait auprès d'un professionnel

de la santé. Le cas échéant, le médecin doit fournir à sa patiente des conseils sur une méthode contraceptive régulière à utiliser ultérieurement.

Populations particulières

Femmes enceintes : Les comprimés de lévonorgestrel ne sont pas un agent abortif. Ils ne sont pas efficaces pour mettre fin à une grossesse. Les études auxquelles participaient des femmes ayant accidentellement pris des contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel en début de grossesse n'ont pas démontré que ces produits avaient un effet indésirable sur le fœtus. En outre, il n'existe aucune donnée indiquant que les comprimés de lévonorgestrel, pris comme moyen de contraception d'urgence, nuiraient à une grossesse en cours, bien que les données accumulées soient insuffisantes pour écarter cette possibilité chez la femme déjà enceinte ou la femme dont la méthode contraceptive a échoué.

Femmes qui allaitent : L'administration de contraceptifs oraux combinés et de contraceptifs contenant un progestatif seulement pendant l'allaitement a fait l'objet de plusieurs analyses¹³, dont sept portaient sur le passage des progestatifs dans le lait maternel. Des données ont été obtenues de la toute première semaine et jusqu'à environ six mois après l'accouchement. De très petites quantités de progestatif ont été mesurées dans le lait des femmes qui prenaient des contraceptifs contenant un progestatif seulement. Le lévonorgestrel passe du lait maternel au nourrisson, et sa concentration dans le plasma du nourrisson atteint près de 40 % de la concentration dans le lait maternel et de 1 % à 6 % de celle du plasma de la mère^{13,14}. Aucun effet indésirable dû aux contraceptifs oraux contenant un progestatif seulement n'a été observé sur l'allaitement, que ce soit sur la qualité ou la quantité du lait ou sur la santé, la croissance ou le développement du nourrisson.

Pédiatrie : Aucune donnée disponible.

Gériatrie : Aucune donnée disponible.

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables associés au médicament

Aucun effet indésirable grave n'a été signalé consécutivement à l'utilisation des comprimés de lévonorgestrel dans l'ensemble des essais cliniques et parmi les effets rapportés suite à la surveillance après commercialisation. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont présentés dans les sections suivantes.

Effets indésirables associés au médicament au cours des essais cliniques

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

Schéma posologique fractionné des comprimés de lévonorgestrel

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans le cadre de l'étude pivot sur les comprimés de lévonorgestrel à raison de 2 doses de 0,75 mg administrées à un intervalle de 12 heures ont été les suivants :

- *nausées* : 23 %
- *douleur abdominale* : 18 %
- *fatigue* : 17 %
- *céphalée* : 17 %
- *vomissements* : 6 %
- *métrorragie et altération du cycle menstruel* : Certaines femmes peuvent présenter une microrragie quelques jours après avoir pris les comprimés de lévonorgestrel. La majorité des femmes (58 %) auront leurs prochaines règles au moment prévu ou quelques jours plus tard ou plus tôt; si les règles tardent de plus d'une semaine, la possibilité d'une grossesse doit être écartée. Les femmes qui prennent des comprimés de lévonorgestrel fréquemment peuvent présenter une altération de leur cycle menstruel;
- *autres* : Une sensibilité mammaire, des étourdissements et une diarrhée ont été signalés chez des femmes ayant pris des comprimés de lévonorgestrel et ces effets peuvent être liés au produit.

Dans cette étude clinique comparative portant sur 1 955 femmes évaluable, l'incidence des nausées et des vomissements était nettement inférieure ($p < 0,01$) chez les femmes ayant pris des comprimés de lévonorgestrel que chez les femmes ayant utilisé la méthode Yuzpe. Les effets indésirables signalés dans l'autre essai clinique contrôlé réalisé sur les comprimés de lévonorgestrel, celui mené par Ho et Kwan¹⁰ concordait avec ceux observés dans le cadre de l'étude pivot (tableau 1).

Selon les résultats combinés des deux essais cliniques contrôlés, la proportion de femmes ayant pris du lévonorgestrel qui ont signalé des nausées était inférieure à la moitié de la proportion de celles du groupe Yuzpe (tableau 2). La proportion de femmes ayant signalé des vomissements dans le groupe lévonorgestrel correspondait au quart seulement de la proportion de celles du groupe Yuzpe.

Tableau 1 : Effets indésirables (fréquence ≥ 1 %) signalés chez les sujets ayant participé aux études cliniques contrôlées sur la contraception d'urgence (juin 1998),

Classés selon les systèmes, les appareils ou les organes touchés (terminologie)	OMS/HRP, 1998		Ho et Kwan, 1993	
	Lévonorgestrel n = 977 (%)	Yuzpe n = 979 (%)	Lévonorgestrel n = 410 (%)	Yuzpe n = 424 (%)

MEDDRA)				
Organisme en général				
Douleur abdominale	172 (17,6)	205 (20,9)	---	---
Fatigue	165 (16,9)	279 (28,5)	98 (23,9)*	156 (36,8)
Syndrome pseudogrippal	10 (1,0)	9 (0,9)	---	---
Digestif				
Diarrhée	49 (5,0)	64 (6,5)	---	---
Nausées	226 (23,1)*	494 (50,5)	66 (16,1)*	197 (46,5)
Vomissements	55 (5,6)*	184 (18,8)	11 (2,7)*	95 (22,4)
Système nerveux				
Étourdissements	109 (11,2)	163 (16,6)	76 (18,5)	98 (23,1)
Céphalées	164 (16,8)	198 (20,2)	---	---
Urogénital				
Sensibilité mammaire	105 (10,7)	118 (12,1)	65 (15,9)	88 (20,8)
Saignements plus abondants	133 (15,6)	116 (11,8)	---	---
Hémorragie vaginale	10 (1,0)	12 (1,2)	14 (3,4)	18 (4,2)

* Différence significative, $p < 0,001$

Tableau 2 : Effets indésirables (fréquence ≥ 1 %) signalés chez les sujets ayant participé aux études cliniques contrôlées sur la contraception d'urgence (combinés, mars 1999), classés selon les systèmes, les appareils ou les organes touchés

Système, appareil ou organe touché (terminologie MEDDRA)	Lévonorgestrel n = 1 387 (%)	Yuzpe n = 1 403 (%)
Organisme en général		
Fatigue	263 (19,0)*	435 (31,0)
Digestif		
Nausées	292 (21,1)*	691 (49,3)
Vomissements	66 (4,8)*	279 (19,9)
Système nerveux		
Étourdissements	185 (13,3)*	261 (18,7)
Urogénital		
Sensibilité mammaire	170 (12,3)	206 (14,7)
Microrragie/saignements	24 (1,7)	30 (2,1)

* Différence significative, $p < 0,001$

L'étude intitulée *OTC Label Comprehension Study*¹⁸ a été menée pour déterminer si les comprimés de lévonorgestrel pouvaient être utilisés en toute sécurité et en toute efficacité sans la surveillance d'un professionnel de la santé. En tout, 540 femmes ont pris le médicament à l'étude. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté dans le cadre de cette étude. Les résultats de cette étude, par rapport à ceux de l'étude pivot, révèlent que le bilan des effets indésirables ne change pas lorsque le produit est fourni sans ordonnance (tableau 3).

Tableau 3 : Effets indésirables signalés dans le cadre de l'étude OTC sur l'utilisation réelle et l'étude clinique pivot de l'OMS

Effet indésirable	Sujets (%) ayant signalé un effet indésirable	
	Étude sur l'utilisation réelle du produit fourni sans ordonnance WCC/FHI, 2002 N = 540	Étude OMS/HRP, 1998 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
Autres	29,6	13,5

Schéma posologique unique de comprimés de lévonorgestrel

Dans le cadre d'une étude pivot à double insu, on a comparé le bilan d'innocuité du lévonorgestrel administré à raison de 1 dose unique de 1,5 mg à un groupe et de 2 doses de 0,75 mg prises à 12 heures d'intervalle à un autre groupe (tableau 4). En tout, 2 756 femmes ont pris le médicament à l'étude. On n'a observé aucune différence statistiquement significative quant à la fréquence des effets indésirables signalés dans les deux groupes.

Tableau 4 : Effets indésirables (fréquence ≥ 1 %) observés chez les sujets ayant participé à l'étude sur la contraception d'urgence

Effet indésirable	Lévonorgestrel 1 dose unique de 1,5 mg n = 1 379 (%)	Lévonorgestrel 2 doses de 0,75 mg à 12 heures d'intervalle n = 1 377 (%)
Douleur au bas-ventre	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)
Saignements plus abondants	426 (30,9)	426 (30,9)
Retard des règles de plus de 7 jours*	61 (4,5)	61 (4,5)

* Le dénominateur pour le retard des règles de plus de 7 jours est de 1 359 et 1 353, comparativement à 1 379 et 1 377 pour les autres effets indésirables qui figurent au tableau.

Effets indésirables peu courants (< 1 %) associés au médicament au cours des essais cliniques

Organisme en général : douleur musculaire au dos, engourdissement des extrémités inférieures, fatigue, grippe, migraine sans autre indication, rougeurs sur les bras, rougeurs sur le thorax, sensation de tête légère

Cardiovasculaire : palpitations

Oreille/nez/gorge : otite

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

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

Immunitaire : amygdalite aiguë, otite, pharyngite

Endocrinien/métabolisme : augmentation de la glycémie

Musculo-squelettique : contraction musculaire, crampes dans les jambes

Psychiatrique : pleurs

Fonction sexuelle / reproduction : kyste ou hématome du corps jaune, avortement spontané d'une grossesse ectopique, retard des règles, mycose vaginale

Respiratoire : rhinite, sinusite sans autre indication, toux

Peau et annexes : acné, exacerbation de l'acné, gerçure des lèvres, éruptions cutanées

Génito-urinaire : augmentation de la concentration des protéines urinaires, cystite, présence de cétone dans l'urine, présence de leucocytes dans l'urine, présence de sang dans l'urine

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

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

Troubles gastro-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 MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses avec le lévonorgestrel n'a été publiée, mais on sait que les stéroïdes contraceptifs sont sensibles aux anticonvulsivants, à la griséofulvine, à la rifampicine et à certains autres antibiotiques (diminution de l'efficacité) ainsi qu'à l'acétaminophène³. Puisque l'efficacité des comprimés de lévonorgestrel peut être réduite lors de l'emploi concomitant de tels médicaments, on recommande aux patientes de faire un test de grossesse si les règles ne surviennent pas en dedans d'une semaine de la date prévue.

Interactions médicament-médicament

Médicaments contre le VIH : Le métabolisme du lévonorgestrel est augmenté lors de l'utilisation concomitante d'inducteurs des enzymes hépatiques, principalement les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4. Il a été observé que l'administration concomitante d'éfavirenz et de lévonorgestrel réduisait les concentrations plasmatiques de lévonorgestrel (ASC) d'environ 50%^{24,25,26}. Une réduction similaire est également soupçonnée lors de l'administration concomitante de lévonorgestrel et de ritonavir.

Anticonvulsivant : Une nette diminution de l'ASC du lévonorgestrel a été observée après 12 semaines de traitement à la phénytoïne et à la carbamazépine (42 % et 40 % respectivement)⁵. Par contre, le valproate de sodium n'a pas eu d'effet décelable. Ces données concordent avec les effets connus de ces médicaments sur l'induction enzymatique dans le foie. Un certain nombre de comptes rendus publiés font état de l'échec de contraceptifs oraux chez les femmes ayant utilisé certains anticonvulsivants, le plus souvent la phénytoïne, la primidone et le phénobarbital.

Antibiotiques (voir la rubrique sur la rifampicine et la rifabutine ci-dessous) : Aucun effet constant sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes, en particulier l'éthinylœstradiol, n'a été mis en évidence par les études de pharmacocinétique officielles³ portant sur un certain nombre d'antibiotiques (y compris l'ampicilline, le cotrimoxazole, la tétracycline, la quinolone témafloxacin et le macrolide clarithromycine). D'après les données publiées, il est impossible pour l'instant d'évaluer pleinement l'effet possible des antibiotiques sur l'efficacité des comprimés de lévonorgestrel.

Rifampicine/rifabutine : La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique et, comme c'est le cas avec les anticonvulsivants, la nature de sa molécule laisse présager une interaction pouvant affecter

l'efficacité du contraceptif stéroïdien. L'échec de la contraception orale, des anomalies du cycle menstruel et de faibles taux de progestérone ont été observés chez des sujets prenant simultanément un contraceptif oral et de la rifampicine¹³. Le métabolisme du lévonorgestrel est augmenté lors de l'administration concomitante de la rifabutine.

Acétaminophène : Le paracétamol est métabolisé principalement par conjugaison avec les acides sulfuriques et glucuroniques et il est donc susceptible d'interférer avec le métabolisme de l'éthinylœstradiol. Toutefois, la même étude n'a pas mis en évidence d'effet similaire sur le lévonorgestrel¹⁵.

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 du lévonorgestrel et des médicaments contenant de l'acétate d'ulipristal n'est pas recommandée.

Interactions médicament-aliment

Aucune étude pharmacocinétique officielle n'a été effectuée sur l'effet des aliments. On suppose que les aliments n'ont aucune incidence sur l'efficacité du médicament, étant donné qu'on n'a donné aucune consigne aux participantes aux principaux essais cliniques sur l'utilisation du produit dans la contraception d'urgence quant au moment auquel le médicament devrait être pris par rapport aux repas.

Interactions médicament-herbe médicinale

L'utilisation concomitante d'*Hypericum perforatum* (millepertuis) peut diminuer l'efficacité des comprimés de lévonorgestrel.

Aucune autre interaction avec une herbe médicinale n'a été établie.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

L'utilisation de contraceptifs oraux peut modifier les résultats des tests de laboratoire. Pour éviter les erreurs d'interprétation des résultats, les tests de laboratoire devraient donc être faits avant l'administration ou au moins trois jours après l'administration. Lorsqu'une analyse de spécimen des frottis vaginaux est demandée, on doit informer le pathologiste que la patiente prend un contraceptif oral.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

BACKUP PLAN ONESTEP[®] peut être administré à n'importe quel moment du cycle menstruel.

Posologie recommandée et modification posologique

Un comprimé de BACKUP PLAN ONESTEP[®] (lévonorgestrel à 1,5 mg) doit être pris par voie orale le plus rapidement possible dans les 72 heures qui suivent une relation sexuelle non protégée par un moyen contraceptif. Le traitement consiste en une dose unique de 1,50 mg de lévonorgestrel.

La patiente doit être prévenue qu'elle doit consulter son médecin en cas de vomissements durant les deux premières heures après avoir pris les comprimés de lévonorgestrel. Sur l'avis du professionnel de la santé, une dose additionnelle peut être prise. Dans le cadre des études cliniques, sur les 55 femmes ayant vomi après avoir pris des comprimés de lévonorgestrel, 40 ont pris une dose de remplacement. L'analyse statistique a montré que la dose de remplacement n'a pas augmenté l'efficacité du traitement de façon significative. Il est possible qu'une quantité suffisante de l'hormone soit absorbée même si la patiente vomit après avoir pris BACKUP PLAN ONESTEP® puisque la concentration sanguine maximale après administration orale est atteinte en 1,6 heure environ. Toutefois, si le vomissement a une autre cause (une grippe, par exemple) ou si les comprimés sont visibles dans les vomissures, une dose de remplacement peut être justifiée.

La patiente doit être avertie de s'abstenir de toute relation sexuelle ou d'utiliser une autre méthode contraceptive (p. ex. le diaphragme ou le condom) jusqu'à ses prochaines règles. La majorité des patientes auront leurs prochaines règles à la date prévue ou à l'intérieur d'une semaine de la date prévue. Si une menstruation normale ne survient pas en dedans d'une semaine, la grossesse devrait être confirmée à l'aide d'un test de grossesse et un suivi doit être fait auprès d'un professionnel de la santé.

SURDOSAGE

Il n'existe pas de données sur le surdosage de comprimés de lévonorgestrel; toutefois, on soupçonne que l'occurrence et la gravité des nausées et des vomissements ainsi que des changements au cycle menstruel pourraient augmenter. En cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle par un enfant, un traitement n'est généralement pas requis, mais le patient doit être mis en observation médicale et un lavage gastrique peut être fait s'il est jugé nécessaire.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les contraceptifs d'urgence sont conçus pour être utilisés en cas d'échec connu ou soupçonné de la méthode contraceptive ou après une relation sexuelle non protégée par un moyen contraceptif. Ils ne sont pas efficaces après le début d'une grossesse. Les comprimés de lévonorgestrel agissent comme contraceptif d'urgence en empêchant l'ovulation ou en inhibant la fécondation (en modifiant le transport du sperme ou de l'ovule, ou des deux). Il peut également empêcher l'implantation de l'ovule fécondé (en modifiant l'endomètre). Il n'est pas efficace une fois le processus d'implantation entamé.

Pharmacocinétique

Absorption et distribution :

La biodisponibilité absolue des comprimés de lévonorgestrel chez l'humain n'a pas fait l'objet d'études en tant que telles. Toutefois, les articles publiés indiquent que le lévonorgestrel est rapidement et complètement absorbé après administration orale et qu'il ne subit pas de métabolisme de premier passage.

Études portant sur des doses uniques :

Dans le cadre de l'étude WCC-PK 001, les investigateurs ont administré des comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg en une seule dose à 16 jeunes femmes en santé. Ils ont ensuite administré aux mêmes sujets une suspension orale de lévonorgestrel à 0,75 mg préparée juste avant l'administration. La vitesse et le degré d'absorption de la suspension orale ont été inférieurs à ceux des comprimés (C_{max} moyenne de $7,52 \pm 4,14$ ng/ml en moyenne $2,8 \pm 1,1$ heures après l'administration pour la suspension comparativement à $14,1 \pm 7,7$ ng/ml et $1,6 \pm 0,7$ heure pour les comprimés). Ces valeurs ont été observées chez 14 des 16 sujets. (On attribue la biodisponibilité plus faible de la suspension orale au fait que la taille des particules de substance micronisée était supérieure à celle des particules des comprimés.)

Le volume de distribution (Vd) a été estimé à 260,0 l. La concentration sérique a diminué pour atteindre une demi-vie terminale moyenne de $24,4 \pm 5,3$ heures pour les comprimés oraux et de $27,3 \pm 6,3$ heures pour la suspension orale.

Les résultats issus de trois études qui ont été publiées étaient similaires et confirmaient également les résultats obtenus avec les comprimés dans le cadre de l'étude parrainée par la Women's Capital Corporation (WCC) (tableau 5). Les demi-vies observées étaient plus courtes dans les études sur une seule dose, soit d'environ 13 à 14 heures. La durée de l'échantillonnage était plus courte.

Tableau 5 : Résumé des valeurs des paramètres pharmacocinétiques obtenues dans le cadre des études

Étude	N	Dose	Moyenne (\pm É-T)						
			C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	T_a (h)	T_β (h)	Vd (l)	CL (l/h)	$ASC_{0-\infty}$ (ng/ml/h)
Étude sur la formule proposée pour la commercialisation parrainée par la WCC									
WCCPK 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 ayant fait appel à la formule de Gedeon Richter									
He 1990	10	0,75 mg	$11,2 \pm 3,4$	$1,9 \pm 0,6$	$1,3 \pm 0,6$	$13,3 \pm 3,7$	115 ± 41	$6,1 \pm 1,9$	124 ± 43
Landgren 1989	10	0,75 mg	16,0	--	--	14,5	--	--	--
Shi 1988	6	0,75 mg	$9,0 \pm 2,2$	2 ± 4	--	$8,9 \pm 1,9$	$88,6 \pm 25,6$	$7,2 \pm 2,7$	116 ± 41

Étude portant sur des doses multiples :

Une étude¹⁶ portant sur des doses multiples dans laquelle on a administré le médicament à six jeunes femmes en santé pendant sept jours a également été menée. Les résultats de cette étude ont montré des concentrations sériques au jour 7 un peu plus faibles que les concentrations au jour 1 (C_{max} moyenne de 9,0 ng/ml au jour 1; C_{max} moyenne corrigée de 5,3 ng/ml au jour 7) et une demi-vie plus longue

(moyenne de 12,6 heures au jour 7). L'état stationnaire a été obtenu le quatrième jour, alors qu'aucune accumulation n'était prévue.

Le lévonorgestrel administré par voie orale se retrouve dans le lait maternel à des concentrations approchant le ratio plasma-lait de 100:15.

Métabolisme : Suivant l'administration d'une seule dose par voie orale, le lévonorgestrel ne semble pas métabolisé de manière importante par le foie. Les principaux métabolites sont le 3a,5b- et le 3a,5a-tétrahydrolévonorgestrel ainsi que le 16b-hydroxynorgestrel. Ensemble, ils représentent moins de 10 % des concentrations plasmatiques d'origine. Des métabolites urinaires hydroxylés ont aussi été identifiés aux positions 2a et 16b. De petites quantités de métabolites sont présentes dans le plasma sous forme de conjugués de sulfate et glucuronides.

Populations particulières et états pathologiques

Âge : Compte tenu de l'âge des femmes ayant participé aux études (de 19 à 44 ans) et sachant qu'il correspondait à celui de la population visée par le contraceptif d'urgence au lévonorgestrel, les effets de l'âge n'ont pas fait l'objet d'une évaluation.

Race : Les paramètres pharmacocinétiques ont été résumés séparément par ethnicité (tableau 6). Dans les trois études publiées, la race n'était pas précisée. Deux études ont été réalisées en Chine, et l'on peut présumer que les 16 femmes y ayant participé étaient chinoises. De même, on suppose que les dix sujets ayant participé à l'étude réalisée en Suède étaient tous de race blanche. Les résultats donnent à penser que les concentrations sont plus faibles chez les sujets asiatiques. Ces observations devraient toutefois être interprétées avec prudence, car l'étude réalisée aux États-Unis comportait un seul sujet asiatique et la méthodologie de dosage utilisée était différente dans les autres études.

Tableau 6 : Résumé des valeurs des paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de lévonorgestrel à 0,75 mg selon la race

Paramètres	WCC-PK 001			Landgren	He, 1990	Shi, 1988
	Blanches (É.-U.) (n = 9)	Noires (É.-U.) (n = 6)	Asiatiques/ insulaires du Pacifique (É.-U.) (n = 1)	— (Suède) (N = 10)	— (Chine) (N = 10)	— (Chine) (N = 6)
C_{max} (ng/ml)	15,9	12,2	9,4	16,0	11,2 ± 3,4	9,0 ± 2,2
T_{max} (h)	1,8	1,4	1,3	—	1,9 ± 0,6	2-4
$ASC_{0-\infty}$ (ng/ml/h)	131,5	120,7	62,5	—	124 ± 43	116 ± 41
Demi-vie (h)	24,6	24,5	22,9	14,5	13,3 ± 3,7	8,9 ± 1,9
CL (l/h)	6,4	7,2	12,0	—	6,1 ± 1,9	7,2 ± 2,7

Insuffisance hépatique et rénale : Aucune étude pharmacocinétique officielle n'a été réalisée sur des patientes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique. Puisque le produit est administré en une seule

dose, il n'y a pas lieu de s'inquiéter du risque potentiel d'accumulation en cas d'administration chronique chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conservez BACKUP PLAN ONESTEP® à température ambiante contrôlée entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique : BACKUP PLAN ONESTEP® : Comprimé rond, biconvexe et blanc, d'environ 6 mm de diamètre, portant l'inscription « C » sur une face et « 1 » sur l'autre face.

Conditionnement : BACKUP PLAN ONESTEP® (lévonorgestrel à 1,5 mg) est présenté en plaquettes alvéolées de PVC/PVDC et d'aluminium contenant chacune un comprimé.

Composition : Chaque comprimé de BACKUP PLAN ONESTEP® à 1,5 mg contient un seul ingrédient stéroïdien actif, le lévonorgestrel [18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one,13-éthyl-17-hydroxy-(17 α)-(-)-], un progestatif entièrement synthétique. Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : cellulose microcristalline PH102, croscarmellose sodique, lactose monohydraté Fast Flo, poloxamère 188 et stéarate de magnésium végétal.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

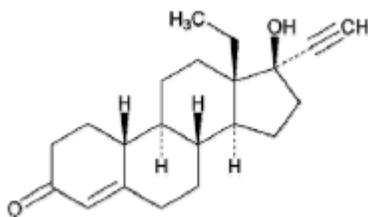
Nom propre : Lévonorgestrel (USAN), progestine (INN, BAN)

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

Formule moléculaire : C₂₁H₂₈O₂

Masse moléculaire : 312,45 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre cristalline blanche ou blanchâtre.

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme, modérément soluble dans l'éthanol et dans le dichlorométhane.

Point de fusion : 232 °C à 239 °C

ESSAIS CLINIQUES

Une étude de biodisponibilité comparative croisée en deux phases, à l'insu et à répartition aléatoire portant sur une dose unique a été menée auprès de volontaires en santé à jeun âgées de 22 à 50 ans (N = 22). La vitesse et le degré d'absorption du lévonorgestrel ont été mesurés et comparés après la prise d'une dose unique par voie orale (un comprimé à 1,5 mg) de BACKUP PLAN ONESTEP® (lévonorgestrel) (Apotex inc.) et de deux comprimés à 0,75 mg de PLAN B®/MD (lévonorgestrel) (Laboratoires Paladin Inc.). Les résultats des paramètres mesurés sont résumés dans le tableau suivant :

Lévonorgestrel (1 x 1,5 mg ou 2 x 0,75 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/ml)	185,2 194,9 (33,4)	190,5 204,7 (39,2)	97,2	de 91,5 à 103,3
ASC _∞ (ng•h/ml)	208,2 218,2 (32,7)	213,9 228,753 (38,3)	97,3	de 91,3 à 103,8
C _{max} (ng/ml)	15,2 15,9 (28,6)	17,9 18,5 (26,4)	85,2	de 80,1 à 90,6
T _{max} § (h)	1,8 (de 1,5 à 4,0)	1,8 (de 1,0 à 3,5)		
T _{1/2} € (h)	25,4 (29,2)	25,5 (25,7)		
* Comprimés BACKUP PLAN ONESTEP® (lévonorgestrel) à 1,5 mg (Apotex inc.) † Les comprimés PLAN B®/MD (lévonorgestrel) à 0,75 mg sont fabriqués par Duramed Pharmaceuticals Inc., aux États-Unis. Ils sont distribués au Canada par Laboratoires Paladin Inc. et ont été achetés au Canada. § Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement. € Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (coefficient de variation en %) seulement.				

Schéma posologique à dose fractionnée des comprimés de lévonorgestrel

Données démographiques et méthodologie des études

Deux études à répartition aléatoire bien contrôlées ont permis d'évaluer la contraception d'urgence au moyen de deux comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg. Ces études comparaient le lévonorgestrel à la méthode Yuzpe, soit la prise de contraceptifs oraux combinés à forte dose.

Étude pivot

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'éthinylœstradiol 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, ce qui représente un échantillon trop petit pour détecter une différence dans l'efficacité du lévonorgestrel. C'est pourquoi l'étude pivot a été entreprise.

Dans l'étude pivot, 1 998 femmes ont été recrutées dont 1 001 ont été aléatoirement réparties dans le groupe lévonorgestrel et 997 dans le groupe méthode Yuzpe; de 42 à 200 femmes ont participé à l'étude dans chaque centre. L'état final de 43 femmes relatif à la grossesse n'est pas connu parce qu'elles ne se sont pas présentées aux visites de contrôle. Il y a eu 100 cas d'infraction au protocole, dont 4 femmes pour lesquelles on s'est aperçu après la fin du traitement qu'elles étaient enceintes au moment de la sélection des participantes (1 dans le groupe lévonorgestrel et 3 dans le groupe méthode 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 méthode 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 méthode Yuzpe. Parmi ces 1 995 femmes, 698 autres ont mal 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 fourni sans ordonnance

Une étude sur l'utilisation réelle du produit offert sans ordonnance¹⁸ a été menée pour déterminer si les comprimés de lévonorgestrel 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 elles étaient nombreuses à avoir déjà connu une grossesse. 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 un contraceptif d'urgence parce qu'elles n'avaient pas utilisé de méthode contraceptive durant une relation sexuelle, les autres l'avaient demandé parce que la méthode contraceptive utilisée avait échoué (un condom déchiré, par exemple).

Les dates de relation sexuelle 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 une relation sexuelle avant l'ovulation étaient plus nombreuses que celles qui l'avaient eue après. Dans chaque étude, le délai entre la relation sexuelle et le traitement était similaire pour les deux groupes. Les femmes qui avaient commencé le traitement dans les 24 heures suivant la relation sexuelle 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 méthode Yuzpe et 11 (1,1 %) des femmes du groupe lévonorgestrel sont devenues enceintes. Le risque relatif de grossesse était de 2,8 fois supérieur dans le groupe de la méthode Yuzpe que dans le groupe lévonorgestrel, 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 au moyen du lévonorgestrel a été jugée aussi efficace que la méthode Yuzpe. Le fait que cette limite ait été supérieure à 1 est jugé représenter une preuve suffisante indiquant que la contraception d'urgence au moyen du lévonorgestrel était plus efficace que la méthode Yuzpe.

Les comprimés de lévonorgestrel doivent être utilisés sans tarder, car leur efficacité peut diminuer avec le temps écoulé depuis la relation sexuelle non protégée par un moyen contraceptif. L'efficacité du produit est maximale lorsqu'il est pris dans les 24 heures qui suivent la relation sexuelle non protégée (95 % des grossesses prévues empêchées) et diminue légèrement durant chaque période subséquente de 24 heures (61 % des grossesses prévues empêchées lorsqu'il est pris dans les 48 à 72 heures suivant la relation sexuelle non protégée).

Dans l'étude menée par Ho et Kwan, 12 femmes (2,9 %) ayant pris le lévonorgestrel et 15 femmes (3,5 %) ayant utilisé la méthode Yuzpe sont devenues enceintes.

Grossesse ectopique

La grossesse ectopique est un risque potentiel, quoique rare, lié aux contraceptifs contenant seulement un progestatif. Elle ne semble pas plus fréquente chez les femmes qui utilisent une contraception d'urgence que dans la population non traitée. Les essais contrôlés et non contrôlés ont été analysés afin d'évaluer la possibilité de grossesse ectopique. Si la grossesse ectopique se produisait chez une proportion de femmes pouvant atteindre 10 % comme le prédit la documentation sur le sujet¹³, il aurait dû y avoir 3 grossesses ectopiques au cours des 5 études réalisées par l'OMS/HRP. Or, aucune grossesse ectopique n'a été observée. Parmi les 30 grossesses signalées dans les 30 autres petites études sur le lévonorgestrel à 0,75 mg qui ont fait l'objet d'une analyse, aucune n'était ectopique. Les données publiées font état d'une seule grossesse ectopique. Il ne semble pas y avoir d'augmentation du taux de grossesses ectopiques après l'utilisation du lévonorgestrel à titre de contraceptif d'urgence. Il n'y a pas eu non plus d'anomalies congénitales signalées lors des études cliniques.

Étude sur l'utilisation réelle du produit fourni sans ordonnance

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 abusives de comprimés de lévonorgestrel 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 de la population étudiée 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 ont indiqué avoir utilisé une méthode de contraception dans le mois précédant l'admission à 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 à l'indication d'emploi décrite 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 étaient la douleur abdominale, la céphalée, les nausées et l'asthénie. Ces résultats étaient 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; il en a été de même de l'incidence de l'utilisation incorrecte et d'utilisation répétée, qui 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 des comprimés de lévonorgestrel

Données démographiques et méthodologie des études

Étude pivot

Une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du lévonorgestrel à raison d'une dose unique de 1,5 mg dans la 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 de recourir à une méthode de contraception d'urgence ont été aléatoirement réparties dans les 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, les 2 doses de 0,75 mg. On a constaté que 3 femmes (0,1 %) avaient eu des relations sexuelles non protégées par un moyen contraceptif après la date prévue de leurs menstruations et on les

a jugées 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 avait reçu les 2 doses de 0,75 mg de lévonorgestrel et 2, la dose unique de 1,5 mg. 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 rythmique durant le cycle en cours (23 dans le groupe de la dose unique et 37 dans le groupe des 2 doses).

Résultats des études

Tous les sujets répartis aléatoirement dans les groupes de l'étude avaient des caractéristiques similaires au début de l'étude. L'âge moyen était de 27 ans, le poids moyen de 56 kg, la taille moyenne de 1 m 63 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 deux 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 ont demandé une contraception d'urgence parce qu'elles avaient eu des relations sexuelles non protégées par un moyen contraceptif et 36,4 % parce que le moyen qu'elles avaient utilisé 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 ont demandé une contraception d'urgence dans les 24 h, 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 empêchées a atteint 81,9 % (IC : de 72,1 à 88,9 %) dans le groupe ayant reçu 1 dose unique de 1,5 mg et de 77,3 % (IC : de 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 : de 0,46 à 1,50) pour le groupe ayant reçu la dose unique de 1,5 mg par rapport au groupe ayant reçu les 2 doses de 0,75 mg.

Les deux schémas posologiques étudiés se sont révélés très efficaces dans la contraception d'urgence. L'étude a montré que le lévonorgestrel était aussi efficace à raison de 1 dose unique de 1,5 mg qu'à raison de 2 doses de 0,75 mg. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes ($p > 0,6$).

La comparaison de l'efficacité du produit selon qu'il est pris dans les 3 jours suivant une relation sexuelle non protégée par un moyen contraceptif et dans les 4 à 5 jours de celle-ci a mis en évidence une tendance d'efficacité réduite, bien que la différence d'efficacité n'ait pas été significative sur le plan statistique.

Lorsque tous les groupes ont été combinés, on a vu se dessiner une tendance significative quant aux taux de grossesse dans les 5 jours successifs suivant la relation sexuelle non protégée par un moyen contraceptif dans chaque ensemble de paramètres d'efficacité, indiquant une augmentation des taux de

grossesse selon le nombre de jours écoulés depuis la relation sexuelle. Cette même tendance a été observée lorsqu'on combinait les groupes ayant reçu les deux schémas posologiques de lévonorgestrel.

Efficacité :

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

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

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

Poids (kg)	< 55	[55-65]	[65-75]	[75-85]	≥ 85
N total	349	608	426	155	193
N grossesses	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]

Analyse post-hoc de l'efficacité en poids:

L'analyse *a posteriori*²⁰ des données publiées de deux études cliniques^{21,22} sur des produits similaires à BACKUP PLAN ONESTEP® (comprimés de lévonorgestrel) évaluant l'efficacité du lévonorgestrel à 1,5 mg (une seule dose) et à 0,75 mg (2 doses à 12 heures d'intervalle) a soulevé des questions concernant l'efficacité des contraceptifs d'urgence renfermant du lévonorgestrel comme unique ingrédient actif chez les femmes ayant un poids élevé.

Il n'existe que des données limitées et non concluantes quant à l'effet d'un poids corporel élevé/un IMC élevé sur l'efficacité contraceptive. Dans trois études OMS^(1,19,23), aucune tendance de baisse de l'efficacité n'a été observée avec l'augmentation du poids corporel/IMC (Tableau 8), tandis que dans les deux autres études^(21, 22), une baisse de l'efficacité contraceptive a été observée avec l'augmentation du poids corporel ou de l'IMC (Tableau 9). Les deux métaanalyses excluaient la prise plus de 72 heures après le rapport sexuel non protégé et chez les femmes qui avaient encore d'autres rapports sexuels non protégés.

Tableau 8 : Meta-analyse de trois études OMS^(1,19,23)

IMC (kg/m ²)	Insuffisance pondérale 0 – 18,5	Normal 18,5 - 25	Surcharge pondérale 25 – 30	Obèse ≥ 30
Nombre total	600	3952	1051	256
Nombre total	11	39	6	3

de grossesses				
Taux de grossesse	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Intervalle de confiance	0,92-3,26	0,70-1,35	0,21-1,24	0,24-3,39

Tableau 9 : Meta-analyse des deux études ^(21, 22)

IMC (kg/m²)	Insuffisance pondérale 0 – 18,5	Normal 18,5 - 25	Surcharge pondérale 25 – 30	Obèse ≥ 30
Nombre total	64	933	339	212
Nombre total de grossesses	1	9	8	11
Taux de grossesse	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19%
Intervalle de confiance	0,04-8,40	0,44-1,82	1,02-4,60	2,62-9,09

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Études animales *in vivo*

Les essais d'activité progestative standards montrent que le lévonorgestrel agit comme un réel progestatif lorsqu'il est testé dans le maintien de la grossesse et qu'il n'est pas œstrogénique en lui-même 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 fixe 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 gonadotrophine, 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, des rats et des souris.

Le lévonorgestrel peut augmenter le poids de l'utérus, mais ne se fixe pas au récepteur de l'œstrogène et n'entraîne pas la kératinisation de l'épithélium vaginal. Une activité anti-œstrogénique contre les effets de la folliculine ou de l'estradiol sur le vagin et l'utérus a été mise en évidence après l'administration parentérale du lévonorgestrel. Cet antagonisme œstrogénique donne à penser 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 empêche 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 standards de l'activité endocrine, le lévonorgestrel n'a montré aucune activité glucocorticoïde, minéralocorticoïde et antiminéralocorticoïde décelable *in vivo*, bien qu'il se fixe au récepteur des glucocorticoïdes (aldostérone).

Le tableau 10 résume le profil qualitatif du lévonorgestrel concernant les fonctions sexuelles.

Tableau 10 : Profil pharmacologique qualitatif non clinique du lévonorgestrel concernant les fonctions sexuelles

Test	Activité
Activité progestative	
<i>In vivo</i>	oui
Fixation au récepteur	oui
Contraception	
<i>In vivo</i>	oui
Inhibition de la fertilité	
Inhibition des gonadotropines	oui
Inhibition de l'ovulation	oui
Modification du cycle œstral	oui
Activité pseudoandrogénique/anabolique	
<i>In vivo</i>	certaine activité /certaine inactivité
Fixation au récepteur	certaine activité /certaine inactivité
Activité antiandrogénique	
<i>In vivo</i>	non
Activité œstrogénique	
<i>In vivo</i>	non
Fixation au récepteur	non
Antagonisme de l'œstrogène	
<i>In vivo</i>	oui
Fixation au récepteur	non

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 seule dose 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 mcg de norgestrel en association avec de l'éthinylœstradiol ou 75 mcg 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 preuve suffisante pour que son utilisation comme implant contraceptif puisse être considérée comme inoffensive. Le tableau 11 résume les études de toxicité.

Tableau 11 : Études de toxicité examinées par la FDA

Titre	Date	Dose de Wy-3707	Durée
Études sur des rongeurs			
Étude de toxicité du norgestrel en association avec l'éthinylœstradiol chez la souris (rapports de 10:1 et 20:1)		0,0002 et 0,0004 % de	81 à 83 semaines
Études de toxicité chez les rongeurs	1962-06-12	0,0125, 0,025 mg/kg	7,5 semaines
Toxicité subaiguë de Wy-3707 seul, de mélanges de Wy-3707 et d'éthinylœstradiol, et d'éthinylœstradiol seul chez le rat	1964-06-12	0,01, 0,1, 0,2 mg/kg	7 à 10 semaines
Étude de toxicité de Wy-3707 en association avec l'éthinylœstradiol chez le rat (rapports de 2:1 et 5:1)	1966-07-01	0,0001 - 0,0025 mg/kg	36 à 38,5 semaines
Étude de toxicité de Wy-3707 en association avec l'éthinylœstradiol chez le rat (rapports de 25:1, 20:1 et	1966-07-01	0,00025, 0,005, 0,001 mg/kg	56 semaines
Étude de toxicité chronique de Wy-3707 chez le rat	1966-07-01	0,001, 0,01, 0,05, 0,1 mg/kg	62,5 à 80 semaines
Études de toxicité de Wy-3707 et de l'éthinylœstradiol chez le rat	1966-07-01	0,0001 - 0,001 mg/kg	99,5 à 100 semaines
Études de toxicité de Wy-3707 en association avec l'éthinylœstradiol chez le rat (rapport de 10:1)	1966-07-01	0,000-0,01 mg/kg	99 à 100 semaines
Études sur des chiens			
Toxicité subaiguë chez le chien	1964-06-02	1, 10, 50 mg/kg	6 semaines
Études de toxicité subaiguë de Wy-3707 seul, de mélanges de Wy-3707 et d'éthinylœstradiol et d'éthinylœstradiol seul chez le chien	1964-06-17	1, 10, 50 mg/kg	6 semaines
Étude de toxicité chronique de Wy-3707 chez le chien	1965-10-14	1, 10, 20 mg/kg	52 à 52,5 semaines
Études de toxicité de Wy-3707 en association avec l'éthinylœstradiol chez le chien (rapport de 10:1)	1966-07-01	1 ou 2 mg/kg	54 et 104 semaines
Études de toxicité de Wy-3703 et Wy-3707 en association avec l'éthinylœstradiol chez le chien (rapport de 20:1)	1966-07-01	2 ou 4 mg/kg	25 à 36 semaines

Études de toxicité de Wy-3707 et de l'éthinylœstradiol chez le chien	1966-07-01	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	~ 1977	0,02, 0,1, 0,5 mg/kg	7 ans

Études de toxicité aiguë : Dans le cadre d'études portant sur une seule dose, 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, de 0,02 mg, de 0,1 mg et de 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'a été observé au cours des sept ans. Selon les conclusions de la FDA des É.-U., 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 (de 2 à 5 fois les doses cliniques), moyennes (de 50 à 150 fois les doses cliniques) et élevées (de 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 avaient 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 était nécessaire.

RÉFÉRENCES

1. Groupe de travail sur la réglementation des méthodes de fertilisation postovulatoire. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptive for emergency contraception. *The Lancet* 1998;352:428-433.
2. Bracken M. B. Oral contraception and congenital malformations In offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* septembre 1990;76:552-557.
3. Back DJ, Orme ML'E. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptive. In: Steroid Contraceptives and Women's Response, Snow R and Hall P (éd.), Plenum Press, New York. 1994, p. 103-112.
4. Brenner, P. F., D. R. Mishell, F. Z. Stanczyk et U. Goebelsmann. 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;129:133-140.
5. Crawford *et al.*, résumé par Back et Orme (cités ci-haut), 1994.
6. Family Health International. Plan B Over-the-Counter Label Comprehension Study. 4 octobre 2001, manuscrit non publié préparé pour le compte de *Women's Capital Corporation* dans le but de proposer un projet de règlement.
7. Fotherby K. Levonorgestrel: Clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:203-215.
8. Fotherby K. Pharmacokinetics of gestagens: Some problems. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:323-328.
9. He, C. H., Ye Shi, D. L. Liao, Y. H. Zhu, J. Q. Xu, S. A. Matlin, P. M. Vince, K. Fotherby et P. F. Van Look. Comparative cross-over pharmacokinetic study on two types of postcoital contraceptive tablets containing levonorgestrel. *Contraception* 1990;41:557-567.
10. Ho, P. C. et M. S. W. Kwan. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Human Reproduction* 1993;8:389-392.
11. Hümpel, M, H. Wendt, G. Pommerenke, C. Weiss et U. Speck. Investigations of pharmacokinetics of levonorgestrel to specific consideration of a possible first-pass effect in women. *Contraception* 1978;17: 207-220.
12. McCann, M. F. Revue des publications sur le lévonorgestrel, 2 juillet 1998, manuscrit non publié préparé pour le compte de *Women's Capital Corporation* dans le but de proposer un projet de règlement.
13. McCann, M. F. et L. S. Potter. Progestin-only oral contraception: A comprehensive review. *Contraception* 1994;50:S1-S198.

14. Nilsson, S., K. Nygren et E. D. B. Johansson. D-Norgestrel concentrations in maternal plasma, milk, and child plasma during administration of oral contraceptives to nursing women. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:178-184.
15. Rogers, S. M., D. J. Back, P. J. Stevenson, S. F. Grimmer et K. Fotherby. Paracetamol interaction with oral contraceptive steroids: Increased plasma concentrations of ethinyloestradiol. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:721-725.
16. Shi, Y. E., S. H. Zheng, Y. H. Zhu, C. H. He, P. P. Yu et K. Fotherby. Pharmacokinetic study of levonorgestrel used as a postcoital agent. *Contraception* 1988;37:359-369.
17. Weiner, E, A. Victor et E. Johansson. Plasma levels of d-Norgestrel after oral administration. *Contraception* 1976;14:563-570.
18. Family Health International. Plan B Over-the-Counter Actual Use Study. 30 septembre 2002, compte rendu d'étude non publié préparé pour le compte de *Women's Capital Corporation* dans le but de proposer un projet de règlement.
19. WHO, Von Hertzen, H., G. Piaggio *et al.* Low Dose Mifepristone and Two Regimens of Levonorgestrel for Emergency Contraception: a WHO Multicenter Randomized Trial. *The Lancet* 2002;360:1803.
20. Anna Glasier, Sharon T. Cameron, Diana Blithe, Bruno Scherrer, Henri Mathe, Delphine Levy, Erin Gainer, Andre Ulmann. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception* 2011;84:363-367.
21. Creinin M.D., Schlaff W., Archer D.F., *et al.* Progesterone receptor modulator for emergency contraception. A randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology* 2006;108(5): 1089-1097.
22. Glasier A.F., Cameron S.T., Fine P.M., *et al.* Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomiser non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010;375: 555-562 (voir également les essais cliniques NCT00271583 et NCT00551616 à <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>).
23. Dada O. A, Emily M. Godfrey EM, Piaggio G, von Hertzen H. A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria. *Contraception* 82 (2010) 373–378.
24. Carten ML, Kiser JJ, Kwara A, Mawhinney S, Cu-Uvin S. Pharmacokinetic interactions between the hormonal emergency contraception, levonorgestrel (Plan B), and efavirenz. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011; (2012): 1-4.
25. Scarsi KK, Darin KM, Nakalema S, Back DJ, Byakika-Kibwika P, Else LJ, et al. Unintended pregnancies observed with combined use of levonorgestrel contraceptive implant and efavirenz-

based antiretroviral therapy: a three arm pharmacokinetic evaluation over 48 weeks. *Clin Infect Dis* 2016;62(6):675-82.

26. Scarsi K, Lamorde M, Darin K, Dilly Panchala S, Else L, Nakalema S, et al. Efavirenz-but not nevirapine-based antiretroviral therapy decreases exposure to the levonorgestrel released from a subdermal contraceptive implant [abstract]. *J Int AIDS Soc* 2014; 17 (4 Supp 3):19484.
27. Résumé des caractéristiques de Norlevo (comprimés à 1,5 mg), accessible à <http://www.medicines.ie/>.
28. PLAN B^{MD}, comprimés de lévonorgestrel à 0,75 mg, Laboratoires Paladin Inc. Date de révision : 26 avril 2018, Numéro de contrôle : 214131.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOmmATEUR

BACKUP PLAN ONESTEP®

Comprimés de lévonorgestrel à 1,5 mg Norme maison

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de BACKUP PLAN ONESTEP® et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de BACKUP PLAN ONESTEP®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

BACKUP PLAN ONESTEP® (comprimés de lévonorgestrel) est une méthode contraceptive d'urgence ou d'appoint.

Les comprimés de lévonorgestrel peuvent prévenir la grossesse en cas d'échec d'une méthode contraceptive (par exemple, rupture du condom) ou lorsque aucune forme de contraception n'a été utilisée. Le produit offre une efficacité **maximale** s'il est utilisé dans les 72 heures (3 jours) suivant une relation sexuelle non protégée par un contraceptif.

Les comprimés de lévonorgestrel ne peuvent mettre fin à une grossesse. Bien qu'il n'existe aucune preuve scientifique que les comprimés de lévonorgestrel pourraient nuire au développement d'un embryon, les femmes enceintes ne doivent pas utiliser ce produit.

Les comprimés de lévonorgestrel ne doivent pas être utilisés au lieu d'une méthode de contraception ordinaire, car ils ne sont pas aussi efficaces que ces méthodes lorsqu'elles sont utilisées correctement.

Les effets de ce médicament :

Les comprimés de lévonorgestrel sont un contraceptif d'urgence qui agissent en empêchant la libération d'un ovule par l'ovaire ou en empêchant la rencontre du sperme et de l'ovule. Les comprimés de lévonorgestrel peuvent aussi prévenir l'implantation d'un ovule fécondé sur la paroi de l'utérus. Les comprimés de lévonorgestrel ne sont pas efficaces une fois la grossesse établie, à savoir lorsqu'un ovule est déjà implanté sur la paroi de l'utérus. Les comprimés de lévonorgestrel ne provoquent pas un avortement.

Les comprimés de lévonorgestrel peuvent être utilisés après toute relation sexuelle non protégée, y compris dans les circonstances suivantes :

- aucun moyen contraceptif n'a été utilisé;
- le moyen contraceptif utilisé a échoué, par exemple :
 - le condom s'est brisé, a glissé ou a mal été utilisé,
 - le diaphragme ou la cape cervicale s'est déplacé, s'est brisé ou a été retiré trop tôt,
 - l'homme ne s'est pas retiré à temps avant d'éjaculer,
- la période fertile a été mal calculée si vous pratiquez l'abstinence périodique,
- le stérilet a été expulsé,
- vous avez oublié de prendre un comprimé contraceptif oral,
- vous avez tardé à entamer une nouvelle plaquette de contraceptifs oraux,
- vous avez tardé à recevoir votre injection contraceptive;
- vous avez été victime d'une agression sexuelle (viol).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas les comprimés de lévonorgestrel si :

- vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- vous êtes allergique au lévonorgestrel ou à l'un des ingrédients de la formulation (voir la liste des ingrédients non médicinaux ci-dessous);
- vous avez des saignements vaginaux anormaux.

L'ingrédient médicamenteux est :

Lévonorgestrel

Les ingrédients non médicinaux sont :

Cellulose microcristalline PH102, croscarmellose sodique, lactose monohydraté Fast Flo, poloxamère 188, stéarate de magnésium végétal

Les formes posologiques sont :

BACKUP PLAN ONESTEP® (lévonorgestrel à 1,5 mg) est présenté en plaquettes alvéolées de PVC/PVDC et d'aluminium contenant chacune un comprimé.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Les comprimés de lévonorgestrel n'offrent aucune protection contre le VIH-sida, ni aucune autre maladie transmise sexuellement (MTS) comme la syphilis, la gonorrhée, la chlamydia et l'herpès.** Si vous croyez avoir été infectée par le VIH-sida ou par toute autre maladie transmise sexuellement, parlez-en à votre médecin et demandez-lui comment vous protéger à l'avenir.
- **Si vos règles ne surviennent pas en dedans d'une (1) semaine de la date prévue, communiquez avec votre médecin et passez un test de grossesse.**

Les comprimés de lévonorgestrel sont un contraceptif d'urgence seulement et ne doivent pas servir à la contraception courante. Les comprimés de lévonorgestrel ne sont pas aussi efficaces pour prévenir la grossesse que la plupart des méthodes contraceptives (par ex. les contraceptifs oraux, le stérilet, l'implant ou le condom, etc.). Ils ne doivent pas servir à la contraception courante chez les femmes sexuellement actives.

Les comprimés de lévonorgestrel empêchent la grossesse à court terme seulement. Toute relation sexuelle ultérieure peut donner lieu à une grossesse si vous n'utilisez pas de méthode contraceptive. Vous devez vous abstenir de toute relation sexuelle ou utiliser une autre méthode de contraception barrière

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

jusqu'à ce que vous ayez vos prochaines règles pour éviter de devenir enceinte.

Chez toutes les femmes, le contraceptif d'urgence doit être pris le plus rapidement possible après le rapport sexuel non protégé. Certaines données suggèrent que le lévonorgestrel serait moins efficace avec une augmentation du poids corporel ou de l'indice de masse corporelle (IMC), mais ces données sont limitées et non concluantes. Si vous avez des questions concernant ce point, veuillez en discuter avec votre professionnel de la santé.

AVANT d'utiliser les comprimés de lévonorgestrel, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez en ce moment ou avez déjà présenté une des affections suivantes :

- vous avez des saignements vaginaux anormaux dont la cause est inconnue;
- vous avez un cancer du sein diagnostiqué ou soupçonné;
- vous avez une maladie du foie ou une tumeur au foie;
- vous êtes diabétique;
- votre pression sanguine est élevée (maladie du cœur);
- vous êtes enceinte ou vous allaitez;

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant d'utiliser les comprimés de lévonorgestrel, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez un des médicaments suivants :

Les médicaments qui peuvent diminuer l'efficacité des comprimés de lévonorgestrel incluent :

- les médicaments contre le VIH (efavirenz, ritonavir)
- les anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine, primidone, phénobarbital)
- les antibiotiques (ampicilline, cotrimoxazole, tétracycline, témafloxacin, clarithromycine)
- la rifampicine
- la rifabutine
- la griséofulvine
- *Hypericum perforatum* (millepertuis)
- l'acétate d'ulipristal.

Si vos règles ne surviennent pas en dedans d'une (1) semaine de la date prévue et que vous prenez un de ces médicaments, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien et passer un test de grossesse.

Informez votre médecin si vous avez utilisé un comprimé de lévonorgestrel dans les 3 jours précédant un test de Papanicolaou (test Pap), car cela pourrait modifier vos résultats.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Le comprimé de lévonorgestrel peut prévenir la grossesse s'il est pris dans les 72 heures (3 jours) et de préférence dans les 12 heures suivant l'échec d'une méthode contraceptive ou une relation sexuelle non protégée (sans utiliser de méthode contraceptive). Le traitement ne doit pas tarder. Le comprimé de lévonorgestrel est plus efficace lorsqu'il est pris le plus rapidement possible après la relation sexuelle non protégée.

Le comprimé de lévonorgestrel peut être pris avec un verre d'eau.

Si vous vomissez dans les deux (2) heures après avoir pris le comprimé de lévonorgestrel, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien, car il pourrait vous prescrire une dose additionnelle.

Important : S'il s'est écoulé plus de 72 heures (3 jours) depuis la relation sexuelle non protégée, le comprimé de lévonorgestrel pourrait ne pas agir efficacement. Consultez votre professionnel de la santé le plus tôt possible pour discuter des autres solutions possibles.

Bien que le risque de grossesse soit maximal au milieu du cycle menstruel (possiblement aussi tôt que 10 jours après le début de vos dernières règles), une grossesse peut se produire en tout temps durant le cycle. Le comprimé de lévonorgestrel peut être utilisé en tout temps durant le cycle menstruel lorsque la femme croit qu'il y a un risque de conception.

Le produit ne déclenche pas les règles. Vous pourriez avoir de légers saignements après avoir utilisé le comprimé de lévonorgestrel, mais il ne s'agit pas de vos règles. Vos prochaines règles devraient survenir au moment prévu (ou quelques jours plus tôt ou plus tard). Si vos règles tardent de plus d'une semaine ou s'il y a quoi que ce soit qui vous préoccupe, consultez votre professionnel de la santé. L'utilisation répétée du produit (plus d'une fois par cycle menstruel ou par mois) peut perturber votre cycle menstruel (règles).

Si vous êtes sexuellement active et que vous ne souhaitez pas devenir enceinte, vous devez utiliser régulièrement une méthode contraceptive. Si vous désirez obtenir plus de renseignements à ce sujet ou si la méthode que vous utilisez actuellement vous pose problème, demandez à votre professionnel de la santé qui vous aidera à choisir la méthode qui vous convient.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de BACKUP PLAN ONESTEP® communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les symptômes de surdosage peuvent se manifester par des nausées, des vomissements et des saignements vaginaux qui peuvent provoquer une perturbation du cycle menstruel.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

BACKUP PLAN ONESTEP® (comprimés de lévonorgestrel) peut causer des effets secondaires temporaires chez certaines femmes. Ces effets durent généralement moins de 24 heures.

Les effets secondaires courants sont les suivants :

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- **nausées** : chez environ 14 à 23 % des femmes qui utilisent les comprimés de lévonorgestrel;
- **douleur abdominale** : chez environ 18 % des femmes qui utilisent les comprimés de lévonorgestrel;
- **fatigue** : chez environ 17 % des femmes qui utilisent les comprimés de lévonorgestrel;
- **maux de tête** : chez environ 17 % des femmes qui utilisent les comprimés de lévonorgestrel;
- **étourdissements** : chez environ 11 % des femmes qui utilisent les comprimés de lévonorgestrel;
- **sensibilité des seins** : chez environ 11 % des femmes qui utilisent les comprimés de lévonorgestrel;
- **vomissements** : chez environ 6 % des femmes qui utilisent les comprimés de lévonorgestrel;
- **diarrhée** : chez environ 5 % des femmes qui utilisent les comprimés de lévonorgestrel;
- **saignements menstruels irréguliers** : certaines femmes peuvent avoir de légers saignements après avoir utilisé des comprimés de lévonorgestrel. La majorité ont leurs prochaines règles au moment prévu ou un peu plus tôt. Lorsque les comprimés de lévonorgestrel sont utilisés à répétition (plus d'une fois par cycle menstruel ou par mois), le cycle menstruel peut raccourcir ou rallonger et le flux menstruel peut devenir plus abondant ou plus léger.

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

Retard des règles : Si vos règles ne surviennent pas en dedans d'une (1) semaine de la date prévue, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien et passer un test de grossesse.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE

Communiquez immédiatement avec votre médecin si l'un des symptômes ou signes d'effets secondaires graves suivants se manifeste :

- démangeaison et éruption cutanée;
- crampes ou douleur aiguë à l'estomac ou à l'abdomen avant le déclenchement de vos prochaines règles normales (cela peut être un signe de grossesse ectopique, un problème médical grave);
- hémorragie utérine;
- Hémorragie vaginale

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez BACKUP PLAN ONESTEP® à température ambiante contrôlée entre 15 °C et 30 °C.

Gardez-le hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur BACKUP PLAN ONESTEP®:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient l'information du consommateur), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir qui contient les renseignements pour les consommateur en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant été préparé par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 24 janvier 2020