

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

MyStep

Comprimés de lévonorgestrel
Comprimé de 1,5 mg, pour administration orale
Norme du fabricant

CONTRACEPTIF D'URGENCE

JAMP Pharma Corporation
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Date d'approbation :
22 juillet 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 294732

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

N/A

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation la plus récente de la monographie de produit ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Enfants	9
7.1.4 Personnes âgées.....	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	10
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	13
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	13
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	14
9.4 Interactions médicament-médicament.....	14
9.5 Interactions médicament-aliment.....	15
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	15
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	15
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15

10.1	Mode d'action	15
10.2	Pharmacodynamique	15
10.3	Pharmacocinétique.....	17
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	19
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	20
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	20
14	ESSAIS CLINIQUES	20
14.1	Conception des essais et caractéristiques démographiques des études	20
14.2	Résultats des études	22
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	25
15	MICROBIOLOGIE	26
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	26
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN	30
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MyStep (comprimé de lévonorgestrel de 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, glissement 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 dispositif intra-utérin;
 - 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.

Le traitement doit être utilisé sans tarder, car son efficacité peut diminuer à mesure qu'augmente l'intervalle entre la relation sexuelle et la prise du produit. L'efficacité du traitement 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.

L'efficacité de MyStep a été calculée en fonction d'une utilisation unique. L'utilisation répétée de MyStep augmente le pourcentage cumulatif de probabilité de grossesse. Il n'est pas recommandé d'utiliser MyStep comme méthode de contraception ordinaire.

MyStep n'empêche pas la grossesse après une relation sexuelle subséquente non protégée par une méthode de contraception après la prise du produit. Après avoir pris MyStep, 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 MyStep 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 la santé pour obtenir des conseils sur l'emploi d'une méthode contraceptive ainsi que sur la prévention des maladies sexuellement transmissibles. MyStep devrait tout de même lui être délivré, si cela est indiqué.

1.1 Enfants

Enfants et adolescentes (0 à 17 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Le lévonorgestrel est contre-indiqué chez les patientes qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- MyStep est contre-indiqué en cas de grossesse connue ou soupçonnée. Il ne doit pas être utilisé par une femme déjà enceinte suite à un précédent rapport sexuel, en particulier si elle a eu récemment des saignements anormaux. Un test de grossesse devrait être effectué avant la prise de MyStep.
- MyStep 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 MyStep.

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 d'un comprimé progestatif MyStep à titre de contraceptif d'urgence, mais ces risques doivent être pris en compte si MyStep doit être pris à plus d'une occasion.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Il convient de bien expliquer aux patientes que MyStep n'offre aucune protection contre l'infection au VIH (sida) ni contre aucune autre maladie sexuellement transmissible.

Avisez vos patientes de passer un test de grossesse si leur cycle menstruel est retardé de plus d'une semaine.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

MyStep peut être administré à tout moment du cycle menstruel.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Un comprimé de MyStep 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 totale de 1,5 mg de lévonorgestrel prise en un seul comprimé.

Il convient d'indiquer à la patiente qu'elle doit consulter son professionnel de la santé en cas de vomissements au cours des deux premières heures suivant la prise du comprimé de lévonorgestrel. Sur l'avis du professionnel de la santé, une dose supplémentaire peut être prise. Dans le cadre d'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 MyStep 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 vomissements, une dose de remplacement peut être justifiée.

Il convient de conseiller à la patiente 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 dans un intervalle d'une semaine par rapport à la date prévue. Si une menstruation normale ne survient pas dans un intervalle d'une semaine par rapport à la date prévue, le statut de grossesse devrait être confirmé à l'aide d'un test de grossesse et un suivi devrait être effectué auprès d'un professionnel de la santé.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.4 Administration

Le comprimé de MyStep doit être pris par voie orale.

4.5 Dose oubliée

Il convient d'indiquer à la patiente qu'elle doit consulter son professionnel de la santé en cas de vomissements au cours des deux premières heures suivant la prise du comprimé de lévonorgestrel. Sur l'avis du professionnel de la santé, une dose supplémentaire peut être prise.

5 SURDOSAGE

Il n'existe pas de données sur le surdosage de lévonorgestrel; toutefois, on soupçonne que l'occurrence et la gravité des nausées et des vomissements ainsi que des perturbations du 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 obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Le comprimé de MyStep contient 1,5 mg d'un seul ingrédient stéroïdien actif, à savoir 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 présentés ci-dessous (tableau 1).

Tableau 1 Forme posologique, concentration et composition

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 1,5 mg de lévonorgestrel	amidon de maïs, fécule de pomme de terre, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et talc.

Description :

Comprimé blanc à blanc cassé, rond, à face plate et à bords biseautés, portant l'inscription « LN » d'un côté et « 2 » sur l'autre.

Conditionnement :

MyStep est disponible en plaquettes de PVC aluminium de 1 comprimé.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter [ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) de la section 3.

Généralités

- MyStep n'est pas un agent abortif et ne doit pas être pris par une femme enceinte à cette fin car il serait inefficace.
- Il convient de bien expliquer aux patientes que MyStep n'offre aucune protection contre l'infection au VIH (sida) ni contre aucune autre maladie sexuellement transmissible (MST), comme la syphilis, la gonorrhée, la chlamydia et l'herpès.

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. MyStep ne contient pas d'œstrogène. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé jusqu'à présent dans le cadre des essais cliniques contrôlés portant sur le lévonorgestrel et parmi les effets 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 MyStep comme méthode de contraception ordinaire. L'efficacité de MyStep (comprimé de lévonorgestrel de 1,5 mg) a été calculée en fonction d'une utilisation unique. L'utilisation répétée de MyStep 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 MyStep doit être évaluée, car elle peut constituer une contre-indication à l'utilisation future de comprimés de contraception d'urgence (voir [9. Interactions médicamenteuses](#) ; [9.4 Interaction médicament-](#)

[médicament](#)).

L'utilisation concomitante de MyStep avec des médicaments contenant de l'acétate d'ulipristal n'est pas recommandée (voir la section **9.4 Interactions médicament-médicament**).

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

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 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 atteintes de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance lorsqu'elles prennent MyStep.

Poids corporel : des données limitées et non concluantes suggèrent que le lévonorgestrel pourrait avoir 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.

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 au lévonorgestrel pour les femmes ayant des antécédents d'hépatopathie ne sont pas connus. Les femmes ayant de tels antécédents qui prennent MyStep doivent faire l'objet d'une surveillance médicale, en particulier si le produit doit être prescrit plus d'une fois.

Santé reproductive : Potentiel des femmes

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 en tant que contraception post-coïtale et d'urgence. Certaines femmes peuvent présenter une microrragie quelques jours après avoir pris MyStep. À la date prévue de leurs règles, environ 77 % des femmes ayant utilisé du 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 en tant que 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 MyStep.

Grossesse soupçonnée : un test de grossesse s'impose lorsqu'une grossesse est soupçonnée. Il convient de 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 dans un intervalle d'une semaine par rapport à la date prévue, le statut de grossesse devrait être confirmé à l'aide d'un test de grossesse et un suivi devrait être effectué 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

MyStep n'est pas un agent abortif et ne doit pas être pris par une femme enceinte à cette fin car il serait inefficace. 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 le lévonorgestrel, pris comme moyen de contraception d'urgence, nuit 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.

7.1.2 Allaitement

L'administration de contraceptifs oraux combinés et de contraceptifs contenant un progestatif seulement pendant l'allaitement a fait l'objet de plusieurs analyses, dont sept études portant 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. 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.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Aucune donnée disponible.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Aucun effet indésirable grave n'a été signalé consécutivement à l'utilisation 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.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Schéma posologique fractionné de lévonorgestrel

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans le cadre de l'étude pivot sur le lévonorgestrel (Étude n° 92908) (lévonorgestrel à 0,75 mg) 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 %
- *Céphalées* : 17 %
- *Vomissements* : 6 %

Métrorragie et altération du cycle menstruel : certaines femmes peuvent présenter une microrragie quelques jours après avoir pris du 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 du lévonorgestrel fréquemment peuvent présenter une altération de leur cycle menstruel.

Autres : une sensibilité mammaire, des étourdissements et des diarrhées ont été signalés chez des femmes ayant pris du lévonorgestrel et ces effets peuvent être liés au produit.

Dans cette étude clinique comparative portant sur 1 955 femmes évaluables, l'incidence des nausées et des vomissements était nettement inférieure ($p < 0,01$) chez les femmes ayant pris du lévonorgestrel que chez les femmes ayant utilisé la méthode Yuzpe. Les effets indésirables signalés dans l'autre essai clinique contrôlé réalisé sur le lévonorgestrel, celui mené par de Ho et Kwan, concordaient avec ceux observés dans le cadre de l'étude pivot (étude n° 92908) (tableau 2).

Tableau 2 Fréquence des effets indésirables (fréquence ≥ 1 %) signalés chez les sujets ayant participé aux essais cliniques contrôlés sur la contraception d'urgence (juin 1998), classés selon les systèmes, les appareils ou les organes touchés

Système, appareil ou organe touché (terminologie MedDRA)	OMS/PSP 1998 - Étude 92908		Ho et Kwan, 1993	
	Lévonorgestrel N = 977 (%)	Yuzpe N = 979 (%)	Lévonorgestrel N = 410 (%)	Yuzpe N = 424 (%)
Organisme en général				
Douleur abdominale	172 (17,6)	205 (20,9)	---	---
Fatigue	165 (16,9)	279 (28,5)	98 (23,9)*	156 (36,8)

Système, appareil ou organe touché (terminologie MedDRA)	(OMS/PSP 1998 - Étude 92908)		Ho et Kwan, 1993	
	Lévonorgestrel N = 977 (%)	Yuzpe N = 979 (%)	Lévonorgestrel N = 410 (%)	Yuzpe N = 424 (%)
Syndrome pseudogrippal	10 (1,0)	9 (0,9)	---	---
Système digestif				
Diarrhée	49 (5,0)	64 (6,5)	---	---
Nausées	226 (23,1)*	494 (50,5)	66 (16,1)*	197 (46,5)
Vomissements	55 (5,6)*	184 (18,8)	11 (2,7)*	95 (22,4)
Système nerveux				
Étourdissements	109 (11,2)	163 (16,6)	76 (18,5)	98 (23,1)
Céphalées	164 (16,8)	198 (20,2)	---	---
Système 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, $p < 0,001$

Selon les résultats combinés des 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 3). 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 3 Effets indésirables (fréquence ≥ 1 %) signalés chez les sujets ayant participé aux essais cliniques contrôlés sur la contraception d'urgence (combinés), classés selon les systèmes, les appareils ou les organes touchés (mars 1999)

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)
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)
Microrragie/saignements	24 (1,7)	30 (2,1)

* Différence significative, $p < 0,001$

L'étude intitulée *OTC Label Comprehension Study* sur le lévonorgestrel 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 produit à l'étude. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

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 délivré sans ordonnance (tableau 4).

Tableau 4 Effets indésirables signalés dans le cadre de l'étude OTC sur l'utilisation réelle et l'essai clinique pivot de l'OMS

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

Administration d'une dose unique de lévonorgestrel de 1,5 mg

Dans le cadre d'une étude pivot à double insu, on a comparé le profil 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 (étude n° 97902). Au total, 2 756 femmes ont reçu le produit à l'étude. On n'a observé aucune différence statistiquement significative quant à la fréquence des effets indésirables signalés dans les deux groupes (tableau 5).

Tableau 5 Effets indésirables (fréquence ≥ 1 %) signalés chez les sujets ayant participé à l'étude n° 97902 sur la contraception d'urgence, classés selon les systèmes, les appareils ou les organes touchés

Effet indésirable	Lévonorgestrel 1 dose de 1,5 mg N = 1 379 (%)	Lévonorgestrel 2 comprimés de 0,75 mg administrés 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)

Effet indésirable	Lévonorgestrel 1 dose de 1,5 mg N = 1 379 (%)	Lévonorgestrel 2 comprimés de 0,75 mg administrés à 12 heures d'intervalle N = 1 377 (%)
Sensibilité mammaire	113 (8,2)	115 (8,4)
Saignements plus abondants	426 (30,9)	426 (30,9)
Retard de règles de plus de 7 jours*	61 (4,5)	61 (4,5)

* Le dénominateur pour le « retard de règles de plus de 7 jours » est de 1 359 et 1 353, comparativement à 1379 et 1377 pour les autres effets indésirables qui figurent au tableau.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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

Système cardiovasculaire : palpitations.

Oreilles et nez : otite.

Système gastro-intestinal : aérophagie, appendicite aiguë, constipation, polydipsie.

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

Système immunitaire : amygdalite aiguë, otite, pharyngite.

Métabolisme : augmentation de la glycémie.

Système musculo-squelettique : contraction musculaire, crampes dans les jambes.

Psychiatrique : pleurs.

Reproduction : avortement spontané d'une grossesse ectopique, kyste ou hématome du corps jaune, mucosite vaginale, retard de règles.

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 sujet, il aurait dû y avoir 3 grossesses ectopiques au cours des cinq études réalisées par l'OMS/PSP. Or, aucune grossesse ectopique n'a été observée. Parmi les 30 grossesses signalées dans les 30 autres études à petite échelle sur le lévonorgestrel 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.

Système respiratoire : rhinite, sinusite sans autre indication, toux.

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

Système 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.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la surveillance après commercialisation

du lévonorgestrel.

Étant donné que ces effets indésirables proviennent de déclarations spontanées dans une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible de déterminer leur fréquence ou d'établir avec fiabilité un lien de causalité entre ces derniers et l'exposition au médicament.

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

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

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : dorsalgie.

Troubles du système nerveux : céphalées, étourdissements.

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

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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'acétaminophène. Puisque l'efficacité de MyStep 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 dans un intervalle d'une semaine par rapport à la date prévue.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans cette section sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

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 %. Une réduction similaire est également soupçonnée lors de l'administration concomitante de lévonorgestrel et de ritonavir.

Anticonvulsivants : une nette diminution de l'ASC du lévonorgestrel a été observée après 12 semaines de traitement par phénytoïne et carbamazépine (42 % et 40 % respectivement). En revanche, 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) : aucun effet constant sur les concentrations plasmatiques de stéroïdes, en particulier l'éthinylœstradiol, n'a été mis en évidence par les études de pharmacocinétique officielles 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 rifampicine. 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 lévonorgestrel.

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 de médicaments contenant de l'acétate d'ulipristal n'est pas recommandée.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

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 en tant que contraception d'urgence quant au moment auquel le médicament devrait être pris par rapport aux repas.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'utilisation concomitante d'*Hypericum perforatum* (millepertuis) peut diminuer l'efficacité de MyStep. *Aucune interaction avec d'autres produits à base de plantes médicinales n'a été établie.*

9.7 Interactions médicament-tests 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 3 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.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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. Le lévonorgestrel agit comme contraceptif d'urgence en empêchant l'ovulation.

10.2 Pharmacodynamique

Aucune étude pharmacodynamique clinique sur le lévonorgestrel en tant que contraceptif d'urgence n'est disponible.

Études animales *in vivo*

Les essais sur l'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 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 gonadotropine, 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'œstradiol sur le vagin et l'utérus a été mise en évidence 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 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 anti-minéralocorticoïde décelable *in vivo*, bien qu'il se fixe au récepteur des glucocorticoïdes (aldostérone).

Le tableau 6 résume le profil qualitatif du lévonorgestrel concernant les fonctions sexuelles.

Tableau 6 : Profil pharmacologique qualificatif 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 gonadotrophines	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

Test	Activité
Fixation au récepteur	non
Antagonisme de l'œstrogène	
<i>In vivo</i>	oui
Fixation au récepteur	non

10.3 Pharmacocinétique

Absorption et distribution

La biodisponibilité absolue du 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 de 0,75 mg en une seule dose à 16 jeunes femmes en bonne santé. Les mêmes sujets ont ensuite reçu une suspension orale de lévonorgestrel de 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 (V_d) 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 publiés étaient similaires et confirmaient également les résultats obtenus avec les comprimés dans le cadre de l'étude commanditée par la Women's Capital Corporation (WCC) (tableau 7). Les demi-vies observées étaient plus courtes dans les études sur une seule dose publiées, soit d'environ 13 à 14 heures. La durée de l'échantillonnage était plus courte.

Tableau 7 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_{α} (h)	T_{β} (h)	V_d (l)	CL (l/h)	$ASC_{0-\infty}$ (ng/ml/h)
Étude sur la formulation proposée pour la commercialisation commanditée par la 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 ayant fait appel à la formule de Gedeon Richter^{9,16}									
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	–	–	–

Étude	N	Dose	Moyenne (± É.-T.)						
			C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	T _α (h)	T _β (h)	Vd (l)	CL (l/h)	ASC _{0-∞} (ng/ml/h)
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

Études portant sur des doses multiples :

Une étude portant sur des doses multiples dans laquelle on a administré le médicament à six jeunes femmes en bonne 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 d'équilibre 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-tétrahydro-lévonorgestrel et le 3a,5a-tétrahydro-lévonorgestrel 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 glucuronide.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Effets de l'âge :** compte tenu de l'âge des femmes ayant participé aux études (de 19 à 44 ans) et étant donné que la population visée par le contraceptif d'urgence au lévonorgestrel était comparable, les effets de l'âge n'ont pas fait l'objet d'une évaluation.
- **Origine ethnique :** les paramètres pharmacocinétiques ont été résumés séparément par origine ethnique (tableau 8). Dans les trois études publiées, l'origine ethnique 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 toutes 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 8 Résumé des valeurs des paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de lévonorgestrel de 0,75 mg selon l'origine ethnique

Paramètres	WCC-PK 001			Landgren, 1989	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. Étant donné que 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.

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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15-30 °C. Protéger contre la lumière et l'humidité excessive.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

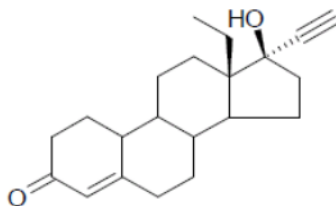
Nom propre : Lévonorgestrel (USAN), progestatif (INN, BAN)

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 de structure :



Caractéristiques du produit

Description : Poudre cristalline blanche ou presque blanche.

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans le chlorure de méthylène, légèrement soluble dans l'éthanol (96%).

Point de fusion : 232 à 239 °C

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception des essais et caractéristiques démographiques des études

Schéma posologique à dose fractionnée de lévonorgestrel

Données démographiques et méthodologie des études

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

Étude de 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 pivot (étude n° 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, 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 suivi. Il y a eu 100 cas de violation du protocole, dont 4 femmes pour lesquelles on s'est aperçu après la fin du traitement qu'elles étaient enceintes au moment de l'admission dans l'étude (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 l'admission (2 dans le groupe lévonorgestrel et 3 dans le groupe méthode Yuzpe). Ces 5 dernières femmes ont été exclues de l'analyse des principaux critères de l'efficacité, 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 sur l'utilisation réelle du produit délivré sans ordonnance

Une étude sur l'utilisation réelle du produit délivré sans ordonnance a été menée pour déterminer si le lévonorgestrel pouvaient être utilisés en toute sécurité et en toute efficacité sans la surveillance d'un professionnel de la santé agréé. 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.

Schéma posologique à dose unique de lévonorgestrel

Essai clinique pivot (étude n° 97902)

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Une étude multicentrique à répartition aléatoire 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 Slovaquie, 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 bonne santé qui avaient besoin de recourir à une méthode de 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 et 19, les 2 doses de lévonorgestrel. 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 lévonorgestrel et 2, la dose unique. Par conséquent, la population en intention de traiter était de 1 356 femmes 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).

14.2 Résultats des études

Schéma posologique à dose fractionnée de lévonorgestrel

Résultats de l'étude pivot et de l'étude de 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 les participantes 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 femmes (1,1 %) du groupe lévonorgestrel sont devenues enceintes. Le risque relatif de grossesse était 2,8 fois supérieur dans le groupe de la méthode Yuzpe par rapport au groupe lévonorgestrel, et la limite de confiance inférieure unilatérale à 95 % était de 1,53. 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.

Le traitement doit être utilisé sans tarder, car son efficacité peut diminuer à mesure qu'augmente l'intervalle entre la relation sexuelle et la prise du produit. L'efficacité du traitement 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.

Résultats de l'étude sur l'utilisation réelle du produit délivré sans ordonnance

Dans l'étude sur l'utilisation réelle du produit délivré sans ordonnance, 665 femmes ont fait l'objet du processus de sélection, 585 ont été incluses et 540 ont utilisé le produit au moins une fois. Le principal objectif de l'étude consistait à estimer la fréquence des utilisations contre-indiquées ou abusives du lévonorgestrel dans des conditions simulées de délivrance d'un médicament sans ordonnance. Les objectifs secondaires consistaient à estimer 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 ne s'étaient prêtées à aucune évaluation médicale et n'avaient pas 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 sélection 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 les douleurs abdominales, les céphalées, les nausées et l'asthénie. Ces résultats étaient constants au sein des sous-groupes de la population étudiée définis selon l'âge, l'origine ethnique et le niveau d'instruction. On n'a rapporté aucun effet indésirable grave.

Dans des conditions simulées de délivrance sans ordonnance, 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 de l'utilisation répétée, qui a été très faible. Le taux de grossesse et le profil d'effets indésirables étaient cohérents avec les résultats des études antérieures menées sur le produit.

Schéma posologique à dose unique de lévonorgestrel

Essai clinique pivot (étude n° 97902)

Résultats des études

Tous les sujets répartis aléatoirement dans les groupes de l'étude présentaient 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 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 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 : 72,1 à 88,9 %) dans le groupe ayant reçu 1 dose unique de lévonorgestrel et 77,3 % (IC : 66,3 à 85,5 %) dans le groupe ayant reçu 2 doses de 0,75 mg; 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 de lévonorgestrel 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. Les deux études ont 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 traitement 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 suivant 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.

Analyse *a posteriori* de l'efficacité selon le poids

L'analyse *a posteriori* des données publiées de deux études cliniques sur des produits similaires au 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 renferment 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 de l'OMS, aucune tendance de baisse de l'efficacité n'a été observée avec l'augmentation du poids corporel ou de l'IMC (tableau 9), tandis que dans les deux autres études, une baisse de l'efficacité contraceptive a été observée avec l'augmentation du poids corporel ou de l'IMC (tableau 10). Les deux méta-analyses 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 9 Méta-analyses de trois études de l'OMS

IMC (kg/m ²)	Insuffisance pondérale 0 à 18,5	Normal 18,5 à 25	Surcharge pondérale 25 à 30	Obésité ≥ 30
Nombre total	600	3 952	1 051	256
Nombre de grossesses	11	39	6	3
Taux de grossesses	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Intervalle de confiance	0,92 à 3,26	0,70 à 1,35	0,21 à 1,24	0,24 à 3,39

Tableau 10 Méta-analyses de deux études publiées

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

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de bioéquivalence randomisée, équilibrée, à double insu, à deux traitements, à deux périodes, à deux séquences, à dose unique (1x 1.5 mg), croisée, de MyStep (comprimés de lévonorgestrel), comprimés de 1.5 mg (JAMP Pharma Corporation) et de Plan B® (lévonorgestrel), comprimés de 1.5 mg (Paladin Labs Inc.) a été menée chez 24 sujets adultes, femmes, en bonne santé et dans des conditions à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité des 24 sujets est présenté dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Lévonorgestrel (1 x 1.5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	% Ratio des moyennes géométriques	90% Intervalle de confiance
AUC _{0-72h} (ng•h/mL)	299.02 338.66 (48.12)	297.58 338.06 (48.17)	100.5	94.3-107.1
C _{max} (ng/mL)	18.53 20.11 (40.08)	19.46 20.84 (38.40)	95.2	87.2-104.0
T _{max} ³ (h)	2.83 (1.33 - 6.00)	2.67 (1.33 - 8.00)		

¹ MyStep (comprimés de lévonorgestrel), comprimés à 1.5 mg de JAMP Pharma Corporation

² Plan B® (lévonorgestrel), comprimés à 1.5 mg de Paladin Labs Inc., achetés au Canada

³ Exprimé sous forme de médiane (étendue) uniquement

En raison de la longue demi-vie d'élimination du lévonorgestrel, l'AUC_i et le T_{1/2} n'ont pas pu être calculés avec précision à partir des données obtenues dans cette étude.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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 dans le cadre de 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'éthinylestradiol ou 75 mcg du produit seul, lorsque l'usage prévu nécessitait une administration à long terme.

Toxicologie générale

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'oestrogènes, 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 alimentaire étaient inférieurs chez les animaux traités par le norgestrel à fortes doses.

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'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.

Cancérogénicité

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).

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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 contraceptive 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 présentait 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 dans les autres groupes traités par progestatifs et elles étaient plus fréquentes lorsque les mères étaient stérilisées. 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.

Le comité d'évaluation toxicologique

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'éthinylestradiol chez la souris (rapports de 10: et 20:1)		0,0002 et 0,0004 % de l'alimentation	81 à 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 à 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 à 0,0025 mg/kg	36 à 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 à 80 semaines
Études de toxicité de Wy-3707 et de l'éthinylestradiol chez le rat	7/1/66	0,0001 à 0,001 mg/kg	99,5 à 100 semaines
Études de toxicité de Wy-3707 en association avec l'éthinylestradiol chez le rat (rapport de 10:1)	7/1/66	0,000 à 0,01 mg/kg	99 à 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 à 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 ou 2 mg/kg	54 et 104 semaines
Études de toxicité de Wy-3703 et de Wy-3707 en association avec l'éthinylestradiol chez le chien (rapport de 20:1)	7/1/66	2 ou 4 mg/kg	25 à 36 semaines
Études de toxicité de Wy-3707 et de l'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
Étude sur des primates			
Étude de toxicité du norgestrel chez le singe rhésus	~1977	0,02, 0,1, 0,5 mg/kg	7 ans

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. PLAN B® (Comprimés de lévonorgestrel, 1.5 mg), numéro de contrôle de la présentation 280947, Monographie de produit, Foundation Consumer Healthcare, LLC (15 novembre, 2024).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

MyStep

Comprimés de lévonorgestrel

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MyStep** et lors de chaque renouvellement de prescription.

L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MyStep**.

Mises en garde et précautions importantes

- **MyStep n'offre aucune protection contre le VIH/sida ni contre aucune autre maladie sexuellement transmissible (MST), comme la syphilis, la gonorrhée, la chlamydia et l'herpès.** Si vous pensez avoir été infectée par le VIH/sida ou par toute autre maladie sexuellement transmissible, parlez-en à votre professionnel de la santé et demandez-lui comment vous protéger à l'avenir.
- **Si vos règles ne surviennent pas dans un intervalle d'une (1) semaine par rapport à la date prévue, communiquez avec votre médecin et passez un test de grossesse.**

Pour quoi MyStep est-il utilisé?

- **MyStep est une méthode contraceptive d'urgence ou d'appoint.** MyStep peut prévenir la grossesse en cas d'échec d'une méthode contraceptive (par exemple, rupture du condom) ou lorsqu'aucune forme de contraception n'a été utilisée. Le traitement offre une efficacité **maximale** s'il est utilisé dans les 72 heures (3 jours) suivant une relation sexuelle non protégée par un contraceptif. Plus il est pris tôt, mieux il fonctionne.

MyStep ne fonctionnera pas lorsqu'une femme est enceinte. MyStep ne peut pas mettre fin à une grossesse existante. Bien qu'il n'existe aucune preuve scientifique que MyStep nuirait à un embryon en développement, les femmes qui sont déjà enceintes ne devraient pas utiliser ce produit.

- **MyStep ne doit pas être utilisé au lieu d'une méthode de contraception ordinaire,** car il n'est pas aussi efficace que ces méthodes lorsqu'elles sont utilisées correctement.

Comment MyStep agit-il?

MyStep est un contraceptif d'urgence qui agit en empêchant la libération d'un ovule de l'ovaire. MyStep n'est pas efficace une fois la grossesse établie, c'est-à-dire une fois que l'ovule fécondé est déjà attaché à la paroi de l'utérus. MyStep ne provoque pas d'avortement.

MyStep peut être utilisé 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 rompu, a glissé ou a été mal utilisé;
 - le diaphragme ou la cape cervicale s'est déplacé, s'est rompu 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 DIU 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).

Quels sont les ingrédients dans MyStep?

Ingrédient médicamenteux : lévonorgestrel

Ingrédients non médicamenteux : amidon de maïs, fécule de pomme de terre, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et talc.

MyStep est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimé contenant 1,5 mg de lévonorgestrel.

Ne prenez pas MyStep si :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MyStep, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- 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 atteinte de diabète;
- votre pression sanguine est élevée (affection cardiaque);
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

Autres mises en garde à connaître :

MyStep est un contraceptif d'urgence seulement et ne doit pas servir à la contraception courante.

MyStep n'est pas aussi efficace pour prévenir la grossesse que la plupart des méthodes contraceptives (p. ex. les contraceptifs oraux, les DIU, les implants, ou le condom, etc.). Il ne doit pas servir à la contraception courante chez les femmes sexuellement actives.

MyStep empêche la grossesse à court terme seulement. Toute relation sexuelle ultérieure peut donner lieu à une grossesse si vous n'utilisez pas de méthode contraceptive. Pour éviter une grossesse, vous devez vous abstenir de toute relation sexuelle ou utiliser une autre méthode de contraception barrière jusqu'à ce que vous ayez vos prochaines règles.

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 un professionnel de la santé.

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MyStep:

- médicaments contre le VIH (éfavirenz, ritonavir)
- anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine, primidone, phénobarbital)
- antibiotiques (ampicilline, cotrimoxazole, tétracycline, témafloxacine, clarithromycine)
- rifampicine
- rifabutine
- griséofulvine
- *Hypericum perforatum* (millepertuis)
- acétate d'ulipristal

Si vos règles ne surviennent pas dans un intervalle d'une (1) semaine par rapport à la date prévue et si vous prenez l'un de ces médicaments, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien et passer un test de grossesse.

Comment prendre MyStep :

- **Dose habituelle**

MyStep peut prévenir la grossesse si le comprimé est pris dans les 72 heures (3 jours) suivant 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. MyStep est plus efficace lorsqu'il est pris le plus rapidement possible après la relation sexuelle non protégée.

MyStep peut être pris avec un verre d'eau.

Si vous vomissez dans les deux (2) heures suivant la prise de MyStep, 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, MyStep 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 survenir à tout moment durant le cycle. MyStep peut être utilisé à tout moment durant le cycle menstruel lorsque la femme pense qu'il y a un risque de grossesse non désirée.

Le produit ne déclenche pas les règles. Vous pourriez avoir de légers saignements quelques jours après avoir utilisé MyStep, 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 un 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.

Surdose :

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

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MyStep, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MyStep?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MyStep. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

MyStep peut causer des effets secondaires temporaires chez certaines femmes. Ces effets secondaires durent généralement moins de 24 heures. Les effets secondaires courants sont les suivants :

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

Les effets secondaires moins courants sont la migraine ou 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 de règles : si vos règles ne surviennent pas dans un intervalle d'une (1) semaine par rapport à la date prévue, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien et passer un test de grossesse.

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MyStep. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Les réactions indésirables graves suivant l'utilisation de MyStep sont rares.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Hémorragie vaginale: excédent de saignement	X		
RARE			
Réaction allergique: démangeaison et éruptions cutanées	X		X
Grossesse tuberculeuse (ectopique) : crampes ou douleur sévère dans l'estomac ou le ventre avant votre prochaine période normale		X	
Hémorragie utérine: excédent de saignement		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://canada.ca/medicament-instrument-declaration>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver entre 15-30 °C. Protéger contre la lumière et l'humidité excessive.
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur MyStep :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-399-9091.

Le présent feuillet a été rédigé par :

JAMP Pharma Corporation
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Date d'approbation : 22 juillet 2025