

plan B^{MC}

(LEVONORGESTREL)

NOM DU MÉDICAMENT

Plan B^{MC} (comprimés de lévonorgestrel) 0,75 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Contraceptif d'urgence

Ce produit sert à prévenir la grossesse. Il n'offre aucune protection contre les maladies transmises sexuellement, notamment contre le VIH et le sida.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les contraceptifs d'urgence peuvent être utilisés en cas d'échec connu ou soupçonné de la méthode contraceptive ou après une relation sexuelle sans contraception. Ils ne sont pas efficaces après le début d'une grossesse. **Plan B^{MC}** (lévonorgestrel) agit comme contraceptif d'urgence en empêchant l'ovulation ou en inhibant la fécondation (en modifiant le transport du sperme ou de l'ovule). Il peut également empêcher l'ovule fécondé de se fixer à la paroi utérine (en modifiant l'endomètre). Il n'est pas efficace après le début d'une grossesse, soit une fois que l'ovule fécondé s'est implanté dans la paroi utérine. La biodisponibilité absolue de **Plan B^{MC}** chez l'humain n'a pas été spécifiquement étudiée. Toutefois, les ouvrages publiés indiquent que le lévonorgestrel est rapidement et complètement absorbé après administration orale et qu'il ne subit pas de métabolisme de premier passage. **Plan B^{MC}** atteint une concentration sérique maximale de $14,1 \pm 7,7$ ng/mL en moyenne $1,6 \pm 0,7$ heures après une seule dose (0,75 mg) prise à jeun. Sa demi-vie d'élimination terminale est de $24,4 \pm 5,3$ heures. Administré par voie orale, le lévonorgestrel est présent dans le lait maternel à des concentrations comparables à un rapport plasma/lait de 100:15.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Plan B^{MC} (comprimés de lévonorgestrel 0,75 mg) est un contraceptif d'urgence qui peut prévenir la grossesse si le premier comprimé est pris dans les 72 heures (trois jours) qui suivent une relation sexuelle sans contraception ou l'échec d'une méthode contraceptive, et si le second comprimé est pris 12 heures plus tard.

En tant que contraceptif d'urgence, **Plan B^{MC}** est indiqué après toute relation sexuelle sans contraception, par exemple :

- lorsqu'aucun contraceptif n'a été utilisé
- en cas d'échec d'une méthode contraceptive, notamment dans 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.

Plan B^{MC} est plus efficace que deux comprimés contenant 0,1 mg d'éthinylestradiol et 0,5 mg de lévonorgestrel (méthode Yuzpe). Dans une étude clinique comparative à double insu auprès de 1 955 femmes admissibles à l'étude, le risque relatif de grossesse après utilisation de la méthode Yuzpe était 2,8 fois plus élevé qu'avec **Plan B^{MC}**. Dans cette étude, **Plan B^{MC}** a évité 89 % des grossesses attendues lorsqu'il a été utilisé conformément aux directives par les 976 femmes admissibles à ce traitement. Après un seul acte sexuel, le taux de grossesse était inférieur à 1 % pour les femmes qui avaient commencé le traitement dans les 72 heures suivant la relation sexuelle. Sans contraception, le taux de probabilité de grossesse est de 8 % après une seule relation sexuelle.

Le traitement doit être entrepris sans tarder car son efficacité peut diminuer si l'intervalle de temps entre la relation sexuelle et le début du traitement augmente. L'efficacité est maximale lorsque le traitement est entrepris dans les 24 heures qui suivent une relation sexuelle sans contraception (prévention de 95 % des grossesses attendues), et elle diminue légèrement durant chaque période subséquente de 24 heures (évite 61 % des grossesses escomptées s'il est pris entre 48 à 72 heures après la relation sexuelle).

Le pourcentage de probabilité de grossesse associé à **Plan B^{MC}** (comprimés de lévonorgestrel 0,75 mg) a été calculé pour un seul régime de traitement. L'utilisation répétée de **Plan B^{MC}** augmente le pourcentage de probabilité de grossesse. Il n'est pas recommandé d'utiliser **Plan B^{MC}** régulièrement comme contraceptif.

Plan B^{MC} n'empêche pas la grossesse après une relation sexuelle ultérieure sans contraception. Après avoir utilisé ce produit, la femme doit s'abstenir de toute relation sexuelle ou utiliser une autre méthode contraceptive jusqu'à ses prochaines règles.

CONTRE-INDICATIONS

Plan B^{MC} (comprimés de 0,75 mg de lévonorgestrel) est contre-indiqué en cas de grossesse connue ou soupçonnée. La méthode ne doit pas être utilisée par une femme déjà enceinte.

Plan B^{MC} n'est pas recommandé pour les patientes ayant des saignements vaginaux anormaux non diagnostiqués.

Les femmes hypersensibles à l'un des ingrédients du produit ne doivent pas utiliser **Plan B^{MC}**.

Les contraceptifs progestatifs oraux sont utilisés régulièrement pour une période étendue dans le contrôle des naissances et sont contre-indiqués dans certains cas (maladie aiguë du foie, tumeurs du foie bénigne ou maligne ou antécédents, cancer du sein connu ou soupçonné et saignements vaginaux inhabituels non diagnostiqués). On ignore si les mêmes conditions s'appliquent au traitement **Plan B^{MC}**, qui consiste à administrer d'urgence deux pilules de progestine, mais ces risques doivent être pris en considération si **Plan B^{MC}** doit être administré plusieurs fois.

MISES EN GARDE

Généralités : L'utilisation de contraceptifs oraux cycliques en association contenant un oestrogène et un progestatif est associée à l'augmentation des risques de plusieurs maladies

graves, notamment des troubles thromboemboliques et cardio-vasculaires (p. ex., thrombose phlébite, embolie pulmonaire, troubles cérébrovasculaires, ischémie myocardique, thrombose mésentérique, thrombose rétinienne), de la 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 uniquement un progestatif, mais on ignore si l'utilisation à court terme (12 heures) et à fortes doses de contraceptifs oraux contenant uniquement un progestatif en accentuerait le risque. **Plan B^{MC}** ne contient pas d'oestrogène. Les essais cliniques contrôlés utilisant **Plan B^{MC}** et les études de pharmacovigilance sur le lévonorgestrel en matière de contraception post-coïtale et d'urgence n'ont pas encore permis d'identifier des réactions indésirables graves.

Plan B^{MC} ne doit pas être utilisé régulièrement comme contraceptif. L'efficacité de **Plan B^{MC}** (comprimés de lévonorgestrel 0,75 mg) a été calculée en fonction d'une seule utilisation. L'utilisation répétée de **Plan B^{MC}** augmente le pourcentage de probabilité de grossesse.

Plan B^{MC} ne peut mettre fin à une grossesse.

Effets sur le cycle menstruel : Les saignements menstruels sont souvent irréguliers chez les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux contenant uniquement un progestatif et dans les études cliniques sur le lévonorgestrel en matière de contraception post-coïtale et d'urgence. Certaines femmes peuvent présenter des pertes vaginales légères quelques jours après avoir pris **Plan B^{MC}**. À la date prévue de leurs règles, environ 75 % des femmes utilisant **Plan B^{MC}** avaient des saignements vaginaux similaires à leurs règles normales, 12 à 13 % avaient des saignements plus abondants que d'habitude et 12 % avaient des saignements moins abondants que d'habitude. La majorité des femmes (87 %) ont ensuite été menstruées à la date prévue ± 7 jours, tandis que 13 % seulement des femmes 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 ou extra-utérines représentent près de 2 % des grossesses signalées (19,7 pour 1 000 grossesses signalées). Jusqu'à 10 % des grossesses signalées dans les études cliniques sur l'utilisation régulière de contraceptifs oraux progestatifs sont des grossesses ectopiques. Des antécédents de grossesse ectopiques ne doivent pas être considérés comme une contre-indication à l'utilisation de cette méthode de contraception d'urgence. Toutefois, les médecins devraient être vigilants et ne pas écarter la possibilité d'une grossesse ectopique si une femme devient enceinte ou se plaint de douleurs au bas-ventre après avoir pris **Plan B^{MC}**.

PRÉCAUTIONS

Généralités : Les patientes doivent être informées que **Plan B^{MC}** n'offre aucune protection contre le VIH (sida) ni contre d'autres maladies transmissibles sexuellement.

Examen et visite de contrôle : Avant d'utiliser **Plan B^{MC}**, il convient d'obtenir un résumé des antécédents médicaux et menstruels et de passer en revue avec la patiente les risques de grossesse et les risques associés aux contraceptifs oraux progestatifs. Un test de grossesse ou un examen gynécologique s'imposent si une grossesse est possible. Il faut conseiller aux femmes de s'abstenir de toute relation sexuelle ou d'utiliser une autre méthode contraceptive jusqu'aux prochaines règles normales. Si un cycle menstruel normal ne survient pas 3 ou 4 semaines après l'utilisation de **Plan B^{MC}**, la grossesse doit être confirmée à l'aide d'un test de grossesse au moment de la visite de contrôle ou de la consultation du professionnel de la santé. Le cas échéant, conseiller une méthode contraceptive régulière à utiliser ultérieurement.

Grossesse : Les femmes enceintes ne doivent pas prendre **Plan B^{MC}** car il ne peut mettre fin à une grossesse. Les études menées sur des contraceptifs oraux consignés contenant du lévonorgestrel pris accidentellement au début d'une grossesse n'ont pas démontré que ces médicaments pouvaient avoir un effet néfaste sur le fœtus et rien n'indique que **Plan B^{MC}** (comprimés de lévonorgestrel 0,75 mg) utilisé comme contraceptif d'urgence pourrait nuire à un embryon ou au fœtus. Toutefois, les données actuelles ne permettent pas d'écarter la possibilité d'effets indésirables pour le fœtus si **Plan B^{MC}** est utilisé par une femme enceinte ou en cas d'échec de la contraception.

Allaitement : L'administration pendant l'allaitement de contraceptifs oraux combinés et de contraceptifs progestatifs a fait l'objet de plusieurs études et sept d'entre elles analysaient le passage des progestatifs dans le lait maternel. Des données ont été obtenues sur la 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 prennent des contraceptifs progestatifs. Le lévonorgestrel passe du lait maternel au nourrisson, et sa concentration dans le plasma du nourrisson est presque égale à 40 % de la concentration dans le lait maternel et de 1 % à 6 % du plasma de la mère. Aucun effet indésirable dû aux contraceptifs oraux progestatifs 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.

Fonction hépatique : Après la prise d'une seule dose par voie orale, le lévonorgestrel 0,75 mg ne semble pas être métabolisé de façon significative par le foie. Les risques associés à **Plan B^{MC}** pour les femmes ayant des antécédents de maladie du foie ne sont pas connus. Les femmes ayant des antécédents de maladie du foie devraient prendre **Plan B^{MC}** sous surveillance médicale, en particulier si la méthode a besoin d'être administrée plusieurs fois.

Hypertension : Les patientes atteintes d'hypertension dont la tension artérielle est bien contrôlée peuvent prendre des contraceptifs oraux combinés contenant des oestrogènes et de la progestérone, mais sous surveillance étroite. Les contraceptifs oraux progestatifs ne sont pas contre-indiqués pour ces patientes.

Migraine et maux de tête : Durant l'utilisation de **Plan B^{MC}**, l'apparition ou l'exacerbation de migraines ou le développement d'un nouveau cycle migraineux récurrent, persistant ou aigu exige une évaluation de la cause et peut nécessiter de supprimer la seconde dose ou l'utilisation future de pilules contraceptives d'urgence.

Diabète : Les effets de **Plan B^{MC}** sur le métabolisme des glucides ne sont pas connus. Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux progestatifs présentent une légère diminution de la tolérance au glucose, avec une augmentation de l'insuline plasmatique ; toutefois, les femmes atteintes de diabète sucré qui utilisent des contraceptifs oraux progestatifs n'observent généralement pas de changements dans leurs besoins en insuline. Néanmoins, les femmes diabétiques doivent être sous surveillance lorsqu'elles prennent **Plan B^{MC}**.

Tests de laboratoire et prélèvements tissulaires : 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 plus de 3 jours après l'administration. Les pathologistes doivent être informés du traitement par contraceptifs oraux lorsqu'on leur soumet des prélèvements obtenus par test PAP.

Interactions entre les aliments et le médicament : Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été effectuée sur l'effet des aliments. On suppose que l'efficacité est indépendante des heures des repas puisque les participants aux principaux essais cliniques se rapportant aux indications n'ont pas reçu de consigne sur le moment auquel le médicament devrait être pris par rapport aux repas. Il n'y a pas d'études publiées sur les interactions médicamenteuses du lévonorgestrel.

Les stéroïdes contraceptifs sont sensibles aux anticonvulsifs, à la griséofulvine, à la rifampicine et à certains autres antibiotiques (diminution de l'efficacité) ainsi qu'à l'acétaminophène.

Médicaments anticonvulsifs : Une nette diminution de l'ASC du lévonorgestrel a été observée après 12 semaines de traitement par phénytoïne et carbamazépine (42 % et 40 % respectivement). Par contre, le valproate de sodium n'a pas d'effet décelable. Ces résultats concordent avec les effets connus des médicaments sur l'induction d'enzymes hépatiques. Un certain nombre de rapports ont été publiés sur les échecs de contraceptifs oraux chez des femmes utilisant certains anticonvulsifs, le plus souvent la phénytoïne.

Antibiotiques (voir ci-dessous pour la rifampicine) : Aucun effet général n'a été mis en évidence par les études formelles de pharmacocinétique portant sur plusieurs antibiotiques (notamment l'ampicilline, le cotrimoxazole, la tétracycline, la témafloxacinine de quinolone et la clarithromycine de macrolide) sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes, en particulier l'éthinylestradiol. D'après les données publiées, il est impossible pour l'instant d'évaluer pleinement l'effet formel des antibiotiques sur l'efficacité.

Rifampicine : La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique et, comme pour les médicaments anticonvulsifs, la nature de la molécule fait que l'on peut s'attendre à une interaction avec l'efficacité stéroïdienne du contraceptif. Des échecs de la contraception orale, des anomalies du cycle menstruel et de faibles niveaux de progestérone ont été observés chez des sujets traités simultanément par contraceptifs oraux et rifampicine.

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

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables les plus courantes signalées dans l'étude clinique de base (étude 1) sur **Plan B^{MC}** (comprimés de lévonorgestrel 0,75 mg) comprenaient :

- Nausées : 23 %
- Douleurs abdominales : 18 %
- Fatigue : 17 %
- Maux de tête : 17 %
- Vomissements : 6 %
- Saignements entre les menstruations et modifications du cycle menstruel : Certaines femmes peuvent présenter des pertes vaginales légères quelques jours après l'utilisation de **Plan B^{MC}**. La majorité des femmes (58 %) auront leurs prochaines règles à peu près à la date prévue, à quelques jours près ; si les règles retardent de plus d'une semaine, la possibilité d'une grossesse devrait être envisagée. L'utilisation répétée de **Plan B^{MC}** peut provoquer des changements dans le cycle menstruel.
- *Autres :* Une sensibilité aux seins, des étourdissements et de la diarrhée ont été signalés chez certaines femmes après l'emploi de **Plan B^{MC}** et peuvent être attribuables au médicament.

Dans cette étude clinique comparative portant sur 1 955 femmes admissibles, l'incidence des nausées et des vomissements était nettement inférieure ($P < 0,01$) pour les femmes utilisant **Plan B^{MC}** que pour les femmes qui utilisaient la méthode Yuzpe. Les réactions indésirables signalées dans l'essai clinique contrôlé de Ho et Kwan sur le traitement par **Plan B^{MC}** (étude 2) concordent avec ceux de l'étude de base (étude 1) (Tableau 1).

Dans le cadre des essais cliniques contrôlés combinés, la proportion de femmes recevant du lévonorgestrel qui ont signalé des nausées était inférieure à la moitié de la proportion dans le groupe Yuzpe (Tableau 2). La proportion de femmes ayant signalé des vomissements dans le groupe recevant du lévonorgestrel était égale au quart seulement de la proportion dans le groupe Yuzpe.

TABLEAU 1. Fréquence des réactions indésirables par systèmes du corps signalées chez > 1 % des sujets pour la contraception d'urgence : sujets participants aux essais cliniques contrôlés (juin 1998)

Systèmes du corps/ Terme recommandé	Étude 1 (OMS/PSP 1998 - Étude 92908)		Étude 2 Ho et Kwan, 1993	
	Lévonorgestrel N = 977 (%)	Yuzpe N = 979 (%)	Lévonorgestrel N = 977 (%)	Yuzpe N = 979 (%)
Corps entier				
Douleur abdominale	172 (17,6)	205 (20,9)	—	—
Fatigue	165 (16,9)	279 (28,5)	98 (23,9)*	156 (36,8)
Syndrome de grippe	10 (1,0)	9 (0,9)	—	—
Appareil digestif				
Diarrhée	49 (5,0)	64 (6,5)	—	—
Nausées	226 (23,1)*	494 (50,5)	66 (16,1)*	197 (46,5)
Vomissements	55 (5,6)*	184 (18,8)	11 (2,7)*	95 (22,4)
Système nerveux				
Étourdissements	109 (11,2)	163 (16,6)	76 (18,5)	98 (23,1)
Maux de tête	164 (16,8)	198 (20,2)	—	—
Appareil urogénital				
Sensibilité aux seins	105 (10,7)	118 (12,1)	65 (15,9)	88 (20,8)
Saignements plus abondants que d'habitude	133 (15,6)	116 (11,8)	—	—
Hémorragie vaginale	10 (1,0)	12 (1,2)	14 (3,4)	18 (4,2)

*significativement différent

TABLEAU 2. Fréquence des réactions indésirables par systèmes du corps signalées chez au moins 1 % des sujets pour la contraception d'urgence : sujets des essais cliniques contrôlés (groupés), mars 1999

Systèmes du corps/ Terme recommandé	Lévonorgestrel N = 1387 (%)	Yuzpe N = 1403 (%)
Corps entier		
Fatigue	263 (19,0)	435 (31,0)
Appareil digestif		
Nausées	292 (21,1)	691 (49,3)
Vomissements	66 (4,8)	279 (19,9)
Système nerveux		
Étourdissements	185 (13,3)	261 (18,7)
Appareil urogénital		
Sensibilité aux seins	170 (12,3)	206 (14,7)
Pertes/saignements	24 (1,7)	30 (2,1)

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE

Il n'existe pas de données sur le surdosage de **Plan B^{MC}** ; toutefois, l'incidence et la gravité des nausées et vomissements ainsi que les changements au cycle menstruel pourraient augmenter. En cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle par un enfant, un traitement n'est généralement pas nécessaire, mais le patient doit être mis sous observation médicale et un lavage gastrique peut être employé si nécessaire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Un comprimé de **Plan B^{MC}** (comprimés de lévonorgestrel 0,75 mg) doit être administré par voie orale le plus rapidement possible dans les 72 heures qui suivent une relation sexuelle sans contraception. Le second comprimé doit être pris 12 heures après le premier. La dose totale du traitement complet **Plan B^{MC}** est de 1,50 mg de lévonorgestrel.

Plan B^{MC} peut être administré à n'importe quel moment du cycle menstruel.

La patiente doit être prévenue qu'elle doit consulter son médecin en cas de vomissements durant la première heure après l'administration de l'une ou l'autre des deux doses du médicament. Selon l'avis du médecin, une dose additionnelle peut être administrée. Dans les études cliniques, sur les 55 femmes ayant vomi après avoir pris **Plan B^{MC}**, 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. Si le vomissement est dû à l'administration de **Plan B^{MC}**, il est possible que des quantités suffisantes de l'hormone aient été absorbées, puisque la concentration sanguine maximale après administration orale est atteinte en 1,6 heures environ. Si le vomissement survient pour d'autres raisons (une grippe, par exemple), ou si les pilules sont visibles dans les vomissements, une dose de remplacement est peut-être justifiée.

La patiente doit être avertie de s'abstenir de toute relation sexuelle ou d'utiliser une autre méthode contraceptive (par ex., un diaphragme ou un condom) jusqu'aux prochaines règles. Normalement, les règles surviennent 2 ou 3 semaines après l'administration du médicament.

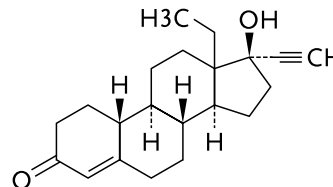
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Nom commercial : **Plan B^{MC}**

Dénomination commune : Lévonorgestrel (USAN), progestine (DCI, BAN)

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₁H₂₈O₂

Poids moléculaire : 312,45 g/mole

Description : Poudre cristalline blanche ou presque blanche.

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme, faiblement soluble dans l'éthanol et le chlorure de méthylène.

Point de fusion : Entre 232 et 239°C

Composition : Chaque comprimé de 100 mg de **Plan B^{MC}** contient 0,75 mg d'un seul ingrédient stéroïde actif, le lévonorgestrel [18,19- dinorpregn-4-en-20-yn-3-one,13-éthyl-17-hydroxy-(17)-(-)-], un progestatif entièrement synthétique. Les ingrédients inactifs sont du dioxyde de silicium colloïdal, de l'amidon de pomme de terre, de la gélatine, du stéarate de magnésium, du talc, de l'amidon de maïs et du monohydrate de lactose.

PRÉSENTATION

Présentation : Comprimés ronds, plats, presque blancs, de 6 mm de diamètre environ, portant l'inscription INOR sur une face. Les comprimés **Plan B^{MC}** (0,75 mg de lévonorgestrel) sont présentés sous plaquettes alvéolées de PVC/aluminium contenant chacune deux comprimés scellés en dans un emballage à double épaisseur à six panneaux.

Entreposage : Conserver les comprimés de **Plan B^{MC}** à une température entre 15 et 30°C (59 à 86°F). Éviter d'exposer à une humidité élevée.

La monographie est disponible sur demande à l'adresse suivante :



Laboratoires Paladin Inc.
6111, avenue Royalmount, bureau 102
Montréal, Québec
H4P 2T4