

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Justine 1,5 mg comprimé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 1,5 mg de lévonorgestrel.

Excipient à effet notoire : 43,3 mg de lactose monohydraté  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Le comprimé Justine est blanc et rond, d'environ 6 mm de diamètre, avec l'inscription « C » sur une face et « 1 » sur l'autre face.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Contraception d'urgence dans un délai de 72 heures après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Le comprimé doit être pris dès que possible, de préférence dans les 12 heures après le rapport sexuel non protégé et dans les 72 heures au plus tard après le rapport (voir rubrique 5.1).

Si des vomissements surviennent dans les trois heures qui suivent la prise du comprimé, un autre comprimé doit être pris immédiatement.

Pour les femmes qui ont utilisé des médicaments inducteurs enzymatiques au cours des 4 dernières semaines et qui ont besoin d'une contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale, à savoir un dispositif intra-utérin au cuivre (DIU-Cu), ou de prendre une double dose de lévonorgestrel (soit 2 comprimés pris ensemble) pour les femmes qui ne peuvent ou ne veulent pas utiliser le DIU-Cu (voir rubrique 4.5).

Justine peut être utilisé à n'importe quel moment du cycle menstruel sauf si les saignements menstruels sont en retard.

Après utilisation de la contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser un moyen contraceptif local (par ex. préservatif, diaphragme, spermicide, cape cervicale) jusqu'aux règles suivantes. L'utilisation de Justine n'empêche pas de continuer une contraception hormonale régulière.

#### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Justine pour les enfants d'âge prépubère dans l'indication de la contraception d'urgence.

### **Mode d'administration**

Voie orale

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

La contraception d'urgence est une méthode occasionnelle. Elle ne doit en aucun cas se substituer à une contraception régulière.

La contraception d'urgence ne permet pas d'éviter une grossesse dans tous les cas. Si le délai écoulé depuis le rapport non protégé n'est pas connu avec certitude ou si la patiente a eu un rapport non protégé il y a plus de 72 heures au cours du même cycle, une conception peut avoir eu lieu. La prise d'Justine après un deuxième rapport non protégé peut alors être inefficace pour éviter une grossesse. Si les règles suivantes sont retardées de plus de 5 jours ou si des saignements anormaux se produisent à la date prévue des règles ou si une grossesse est suspectée pour d'autres raisons, il convient d'éliminer l'éventualité d'une grossesse.

**En cas de grossesse après la prise de Justine, la possibilité d'une grossesse ectopique devra être envisagée.** Le risque absolu de grossesse ectopique est faible car Justine empêche l'ovulation et la fécondation. Une grossesse ectopique peut continuer à se développer malgré l'apparition de saignements utérins. En conséquence, Justine n'est pas recommandée chez les femmes présentant un risque de grossesse ectopique (antécédents de salpingite ou de grossesse extra-utérine).

Justine n'est pas recommandée chez les patientes qui présentent une sévère dysfonction hépatique.

Des syndromes sévères de malabsorption, comme la maladie de Crohn, peuvent diminuer l'efficacité de Justine.

Après la prise d'Justine, les règles sont habituellement d'abondance normale et surviennent en général à la date prévue, mais elles sont parfois en avance ou en retard de quelques jours. Il est recommandé d'effectuer une visite médicale pour initier ou adapter une méthode régulière de contraception. Si après la prise de levonorgestrel, on constate l'absence des règles qui surviennent habituellement pendant la semaine d'arrêt d'une prise régulière d'un contraceptif hormonal, l'éventualité d'une grossesse devra être écartée.

L'utilisation répétée de ce médicament au cours d'un même cycle n'est pas conseillée car cela peut entraîner des troubles du cycle.

Des données limitées et non concluantes suggèrent que Justine ait une efficacité diminuée avec l'augmentation du poids corporel ou de l'indice de masse corporelle (IMC) (voir rubriques 5.1 et 5.2). 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.

Justine n'est pas aussi efficace que les méthodes contraceptives régulières classiques et ne doit être considéré que comme une mesure d'urgence. On conseillera aux femmes ayant, de façon répétée, recours à la contraception d'urgence, d'utiliser des méthodes contraceptives à long terme.

L'utilisation de la contraception d'urgence ne dispense pas des précautions à prendre contre les maladies sexuellement transmissibles.

#### **Justine contient du lactose et du sodium.**

Les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le métabolisme du lévonorgestrel est accéléré lors de l'utilisation concomitante d'inducteurs des enzymes hépatiques, principalement les inducteurs enzymatiques CYP3A4. Il a été démontré que l'administration concomitante d'éfavirenz réduit les taux plasmatiques de lévonorgestrel (ASC) d'environ 50%.

Les produits susceptibles d'avoir le même effet de réduction des taux plasmatiques de lévonorgestrel comprennent les barbituriques (y compris la primidone), la phénytoïne, la carbamazépine, les médicaments à base de plantes contenant *Hypericum perforatum* (millepertuis), la rifampicine, le ritonavir, la rifabutine et la griséofulvine.

Pour les femmes qui ont utilisé des médicaments inducteurs enzymatiques dans les 4 dernières semaines et qui ont besoin d'une contraception d'urgence, l'utilisation d'une contraception d'urgence non hormonale (soit un DIU-Cu) devrait être envisagée. Prendre une double dose de lévonorgestrel (soit 3000 µg dans les 72 heures après le rapport sexuel non protégé) est une option pour les femmes qui ne peuvent pas ou ne veulent pas utiliser un DIU-Cu, bien que cette combinaison spécifique (double dose de lévonorgestrel lors de l'utilisation concomitante d'un inducteur enzymatique) n'ait pas été étudiée.

Les médicaments contenant du lévonorgestrel peuvent augmenter la toxicité de la ciclosporine par le biais d'une éventuelle inhibition du métabolisme de la ciclosporine.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### *Grossesse*

Justine ne doit pas être administré à des femmes enceintes. Son administration ne peut interrompre une grossesse évolutive. En cas de poursuite de la grossesse, les résultats des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence l'apparition d'effets secondaires sur le fœtus. Il n'existe cependant aucune donnée clinique sur les conséquences potentielles en cas d'utilisation d'une dose de lévonorgestrel supérieure à 1,5 mg (voir rubrique 5.3).

##### *Allaitement*

Le lévonorgestrel est excrété dans le lait maternel. Les risques potentiels d'exposition de l'enfant au lévonorgestrel peuvent être réduits si la femme qui allaite prend le comprimé immédiatement après l'allaitement et évite d'allaiter pendant au moins 8 heures après la prise des comprimés de lévonorgestrel.

##### *Fertilité*

Le lévonorgestrel augmente la survenue éventuelle de troubles du cycle qui peuvent parfois conduire à une date d'ovulation précoce ou tardive et ainsi modifier la date de fertilité. Bien que des données sur la fertilité à long terme ne soient pas disponibles après un traitement par le lévonorgestrel, on s'attend à un retour rapide de la fertilité et donc une contraception régulière doit être poursuivie ou instaurée dès que possible après l'utilisation du lévonorgestrel CU (contraception d'urgence).

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été rapportée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables	
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, <1/10)
<b>Affections du système nerveux</b>	Maux de tête	Vertige
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées Douleurs abdominales basses	Diarrhée Vomissement
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Saignement intermenstruels*	Durée de saignement supérieure à 7 jours** Saignements irréguliers Tension mammaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fatigue	

\*Les saignements menstruels peuvent être temporairement perturbés mais la plupart des femmes auront leurs prochaines règles dans les 5/7 jours autour de la date prévue.

\*\* Si les règles suivantes sont retardées de plus de 5 jours, l'éventualité d'une grossesse devra être écartée.

Des études post-marketing ont également mis en évidence les effets indésirables suivants :

##### *Affections gastro-intestinales*

Très rare (<1/10 000) : douleurs abdominales

##### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Très rare (< 1/10 000) : rash, urticaire, prurit

##### *Affections des organes de reproduction et du sein*

Très rare (<1/10 000) : douleurs pelviennes, dysménorrhées

##### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Très rare (<1/10 000) : œdème facial

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou  
Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

#### 4.9 Surdosage

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté à la suite de l'ingestion massive de fortes doses de contraceptifs oraux. Un surdosage peut provoquer des nausées et une éventuelle hémorragie de privation. Il n'y a pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs de l'appareil génital, contraceptifs d'urgence. Code ATC : G03AD01

#### Mécanisme d'action

Aux doses recommandées, le lévonorgestrel semble agir essentiellement en inhibant l'ovulation et la fécondation si le rapport a eu lieu au cours de la phase préovulatoire, période où le risque de fécondation est le plus élevé. Justine est inefficace lorsque le processus d'implantation a commencé.

#### Efficacité et sécurité cliniques

Les résultats des études cliniques randomisées, en double aveugle, réalisées en 1998, 2001 et 2010 ont montré que 1500 microgrammes de lévonorgestrel (pris dans les 72 heures après avoir eu un rapport sexuel non protégé) prévenait 85%, 84 % et 97% des grossesses attendues, respectivement.

Le taux de grossesses (nombre de grossesses observées chez les femmes prenant la CU/nombre total de femmes prenant la CU) était de 1,1%, 1,34% et 0,32% respectivement. La fraction évitée semblait diminuer et le taux de grossesses semblait augmenter avec le moment du début du traitement après un rapport sexuel non protégé. L'efficacité la plus élevée est atteinte lorsque la CU est prise dans les 24 heures suivant le rapport sexuel. L'efficacité semble diminuer avec le temps écoulé depuis le rapport sexuel non protégé.

Une méta-analyse de trois études de l'OMS (Von Hertzen et al., 1998 et 2002; Dada et al., 2010) a montré que le taux de grossesses du lévonorgestrel est de 1,01 % (59/5 863) (par rapport à un taux de grossesses attendu d'environ 8 % en l'absence de contraception d'urgence) ; voir le tableau 1.

Tableau 1: Méta-analyse de trois études de l'OMS (Von Hertzen et al., 1998 and 2002; Dada et al., 2010)

	Dose de lévonorgestrel	Délai de traitement en jours	Fraction évitée (95% CI)*	Taux de grossesses
<b>Von Hertzen, 1998</b>	<b>0,75 mg (deux doses prises à 12 heures d'intervalle)</b>	Dag 1 ( $\leq$ 24h)	95%	0,4%
		Dag 2 (25-48h)	85%	1,2%
		Dag 3 (49-72h)	58%	2,7%
		Toutes les femmes	85%	1,1%
<b>Von Hertzen, 2002</b>	<b>1,5 mg (dose unique)</b>	1-3 jours	84%	1,34%
	<b>0,75 mg (deux doses prises ensemble)</b>	1-3 jours	79%	1,69%
<b>Dada, 2010</b>	<b>1,5 mg (dose unique)</b>	1-3 v	96,7%	0,40%
	<b>0,75 mg (deux doses prises ensemble)</b>	1-3 jours	97,4%	0,32%
<b>Méta-analyse de trois études de l'OMS</b>		-	-	1,01%

\*IC: intervalle de confiance (par rapport à un taux de grossesses attendu d'environ 8 % en l'absence de contraception d'urgence)

Il n'existe que des données limitées et non concluantes quant à l'effet d'un poids corporel élevé/un IMC élevé sur l'efficacité contraceptive. Dans trois études OMS, aucune tendance de baisse de l'efficacité n'a été observée avec l'augmentation du poids corporel/IMC (Tableau 2), tandis que dans les deux autres études (Creinin et al., 2006 et Glasier et al., 2010), une baisse de l'efficacité contraceptive a été observée avec l'augmentation du poids corporel ou de l'IMC (Tableau 3). Les deux meta-analyses excluaient la prise plus de 72 heures après le rapport sexuel non protégé (par ex. hors indication de l'étiquette quant à l'usage de lévonorgestrel) et chez les femmes qui avaient encore d'autres rapports sexuels non protégés (pour les études pharmacocinétiques chez les femmes obèses, voir rubrique 5.2).

Tableau 2 : Meta-analyse de trois études OMS (Von Hertzen et al., 1998 et 2002 ; Dada et al., 2010)

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Insuffisance pondérale 0 – 18,5	Normal 18,5 – 25	Surcharge pondérale 25 – 30	Obèse ≥ 30
<b>N total</b>	600	3952	1051	256
<b>N de grossesses</b>	11	39	6	3
<b>Taux de grossesses</b>	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
<b>Intervalle de confiance</b>	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Tableau 3 : Meta-analyse des études de Creinin et al., 2006 et de Glasier et al., 2010

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

Aux doses recommandées, le lévonorgestrel n'induit pas de modification significative des facteurs de la coagulation, ni du métabolisme des lipides et des glucides.

### Population pédiatrique

Une étude observationnelle prospective a montré que sur 305 traitements avec des comprimés de contraception d'urgence à base de lévonorgestrel, sept femmes sont tombées enceintes, résultant en un taux d'échec global de 2,3%. Le taux d'échec chez les femmes de moins de 18 ans (2,6% ou 4/153) était comparable au taux d'échec chez les femmes de 18 ans et plus (2,0% ou 3/152).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration orale, l'absorption du lévonorgestrel est rapide et presque complète.

La biodisponibilité absolue du lévonorgestrel est voisine de 100 % de la dose administrée.

Les résultats d'une étude de pharmacocinétique sur 16 patientes en bonne santé ont montré qu'après l'ingestion d'un comprimé de Justine, la concentration sérique maximale de lévonorgestrel de 18,5 mg/ml est atteinte en 2 heures.

### Distribution

Le lévonorgestrel est lié à l'albumine sérique et à la « Sex Hormon Binding Globulin » (SHBG).

Environ 1,5 % seulement de concentration sérique totale se trouve sous forme de stéroïde libre, mais 65 % sont spécifiquement liés à la SHBG.

Environ 0,1 % de la dose maternelle administrée peut être transmis au nourrisson par l'intermédiaire du lait maternel.

#### Biotransformation

La biotransformation suit les voies connues de la métabolisation des stéroïdes, le lévonorgestrel est hydroxylé par les enzymes du foie, principalement le CYP3A4, et ses métabolites sont excrétés après glucuronidation par les glucuronidases hépatiques (voir rubrique 4.5).

On ne connaît aucun métabolite pharmacologiquement actif.

#### Élimination

Après atteinte d'une concentration sérique maximale, celle-ci diminue avec une demi-vie d'élimination moyenne d'environ 26 heures.

Le lévonorgestrel n'est pas excrété sous forme inchangée, mais sous forme de métabolites.

Les métabolites du lévonorgestrel sont excrétés en proportion à peu près égales dans l'urine et les fèces.

#### Pharmacocinétique chez les femmes obèses

Une étude pharmacocinétique a montré que les concentrations de lévonorgestrel étaient réduites chez les femmes obèses ( $IMC \geq 30 \text{ kg / m}^2$ ) (diminution d'environ 50% de la  $C_{\text{max}}$  et de l' $ASC_{0-24}$ ), par rapport aux femmes ayant un IMC normal ( $<25 \text{ kg / m}^2$ ) (Praditpan et al., 2017). Une autre étude a également rapporté une diminution de la  $C_{\text{max}}$  du lévonorgestrel d'environ 50% entre les femmes obèses et les femmes ayant un IMC normal, tandis que le doublement de la dose (3 mg) chez les femmes obèses semblait fournir des concentrations plasmatiques similaires à celles observées chez les femmes normales recevant 1,5 mg de lévonorgestrel. (Edelman et al., 2016). La pertinence clinique de ces données n'est pas claire.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études expérimentales réalisées sur des animaux avec lévonorgestrel ont montré une virilisation des fœtus femelles à doses élevées. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité chronique, de génotoxicité et de carcinogénéicité n'ont révélé aucun risque spécial pour les humains autre que ceux repris dans les autres sections de ce résumé des produits caractéristiques.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline  
Lactose monohydraté  
Poloxamer 188  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes de PVC/PVDC/aluminium.

Chaque boîte contient une plaquette d'un seul comprimé.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ceres Pharma SA  
Kortrijksesteenweg 1091 bus B  
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

### **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE448782

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20 décembre 2013

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

01/2023