

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ORTHO-CEPT[®]

Comprimés de désogestrel et d'éthinylestradiol, USP

Comprimés à 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol

Contraceptif oral

Janssen Inc.
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

DATE DE PRÉPARATION :
13 juillet 1993

DATE DE RÉVISION :
25 juin 2013

www.janssen.ca

N° de contrôle de la présentation : 163396

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2013 Janssen Inc.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **ORTHO-CEPT®**

Comprimés de désogestrel et d'éthinylestradiol, USP

Comprimés à 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Voie orale	Comprimés 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol	Lactose <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION DES FORMATS POSOLOGIQUES, COMPOSITION et RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ENTREPOSAGE.</i>

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Contraceptif oral synthétique stéroïdien d'association.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le principal mécanisme d'action des comprimés ORTHO-CEPT® est l'inhibition de l'ovulation. De plus, d'autres effets de leur administration (p. ex. modification de l'endomètre et épaississement de la glaire cervicale) semblent entraver l'implantation de l'œuf et la conception.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les comprimés ORTHO-CEPT® sont indiqués pour la prévention de la grossesse.

CONTRE-INDICATIONS

- Épisode actuel ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thrombo-emboliques
- États thrombophiliques connus
- Épisode actuel ou antécédents d'affections cérébrovasculaires
- Épisode actuel ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie
- Antécédents ou prodromes actuels de thrombose (p. ex. accident ischémique transitoire, angine de poitrine)
- Affection hépatique active, ou épisode actuel ou antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes
- Cancer du sein connu ou présumé
- Néoplasie œstrogéno-dépendante connue ou présumée
- Saignement vaginal anormal d'étiologie inconnue
- Toute lésion oculaire provenant d'une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel
- Grossesse établie ou soupçonnée
- Cardiopathie valvulaire avec complications
- Ictère cholestatique ou antécédents d'ictère gravidique
- Migraine avec aura focale
- Épisode actuel ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie grave
- Présence de facteur(s) de risque graves ou multiples de thrombose artérielle ou veineuse :
 - Tension artérielle systolique toujours ≥ 160 mm Hg ou tension artérielle diastolique toujours ≥ 100 mm Hg
 - Prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que mutation du facteur V de Leiden avec résistance à la protéine C activée (APC), déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, hyperhomocystéinémie (due par exemple aux mutations C677T de la MTHFR et A1298), mutation G20210A du gène de la prothrombine et présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiopines, lupus anticoagulant)
 - Tabagisme et âge supérieur à 35 ans
 - Diabète sucré avec atteinte vasculaire
 - Chirurgie majeure associée à un risque accru de thrombo-embolie postopératoire
 - Immobilisation prolongée
 - Dyslipoprotéïnémie grave
- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de sa formulation ou à un composant de son contenant.

MISES EN GARDE

1. Facteurs prédisposant à la coronaropathie

Le tabagisme augmente le risque d'événements cardiovasculaires graves associés à la prise de contraceptifs oraux combinés (COC). Ce risque augmente avec l'âge, particulièrement chez les femmes âgées de plus de 35 ans, et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les femmes âgées de plus de 35 ans qui fument ne doivent pas utiliser les COC, y compris ORTHO-CEPT®.

D'autres femmes présentent indépendamment un risque élevé de maladie cardiovasculaire, notamment les femmes atteintes de diabète, d'hypertension (tension artérielle systolique toujours ≥ 140 mm Hg ou tension artérielle diastolique toujours ≥ 90 mm Hg) ou d'anomalies du profil lipidique, ou qui ont des antécédents familiaux de ces affections. On ignore si les contraceptifs oraux augmentent ou non ce risque.

Chez les femmes non fumeuses et à faible risque, de n'importe quel âge, les avantages de l'utilisation des contraceptifs oraux l'emportent sur le faible risque de maladie cardiovasculaire que l'on pourrait attribuer aux préparations à faible teneur en œstrogène. Par conséquent, on peut leur prescrire des contraceptifs oraux jusqu'à l'âge de la ménopause.

La cigarette augmente le risque d'événements cardiovasculaires graves associés à la prise de contraceptifs oraux combinés. Ce risque augmente avec l'âge, particulièrement chez les femmes âgées de plus de 35 ans, et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les femmes âgées de plus de 35 ans qui fument ne doivent pas utiliser les contraceptifs oraux combinés, y compris ORTHO-CEPT®.

2. Thromboses veineuse et artérielle et thrombo-embolie

Thrombose et thrombo-embolie veineuses

Des études épidémiologiques ont montré que l'incidence de thrombo-embolie veineuse (TEV) chez les utilisatrices de contraceptifs oraux faiblement dosés en œstrogène ($< 50 \mu\text{g}$ d'éthinylestradiol) varie de 20 à 40 cas environ pour 100 000 années-femmes, mais cette estimation du risque varie aussi selon le progestatif. Ce risque est à comparer à celui de 5 à 10 cas pour 100 000 années-femmes chez les non-utilisatrices.

Comparativement à sa non-utilisation, l'utilisation d'un COC, quel qu'il soit, s'accompagne d'une augmentation du risque de TEV. Le risque supplémentaire de TEV est maximal au cours de la première année de la prise d'un COC. Ce risque accru est moindre que celui de TEV associé à la grossesse, lequel se situe à environ 60 cas pour 100 000 grossesses. La TEV est mortelle dans 1 à 2 % des cas.¹

Les observations tirées des quelques dossiers d'études de cas-témoins et d'études de cohortes indiquent que les contraceptifs oraux de troisième génération renfermant du désogestrel (comme les comprimés ORTHO-CEPT®) sont associés à un risque deux fois plus élevé de

thrombo-embolies veineuses comparativement aux contraceptifs oraux de deuxième génération renfermant d'autres progestatifs. Cependant, on ne sait pas à quel point les limitations méthodologiques utilisées pendant ces études peuvent avoir modifié les différences observées dans les risques.

L'incidence de thrombo-embolies veineuses chez les non-utilisatrices de contraceptifs oraux est estimée à 4 cas par 100 000 années-femmes et augmente de 10 à 15 cas par 100 000 années-femmes avec l'utilisation des contraceptifs oraux de deuxième génération. Les résultats des études mentionnées ci-dessus peuvent se concrétiser en 4 à 15 supplémentaires par 100 000 années-femmes (pour un total de 14 à 30 cas par 100 000 années-femmes) avec l'utilisation des contraceptifs oraux de troisième génération. Cependant, on devrait tenir compte du fait que l'incidence de thrombo-embolies veineuses chez les utilisatrices de contraceptifs oraux est rare.

Les autres facteurs de risque global de thrombo-embolie veineuse comprennent, mais non exclusivement, les antécédents personnels, les antécédents familiaux (la survenue d'une TEV chez un parent direct à un âge relativement précoce peut indiquer une prédisposition génétique), l'obésité grave (index de masse corporelle $> 30 \text{ kg/m}^2$) ou un lupus érythémateux systémique. Le risque de TEV augmente également avec l'âge et le tabagisme. Il peut aussi s'élever temporairement lors d'une immobilisation prolongée, d'une chirurgie majeure ou d'un traumatisme. Les patientes présentant des veines variqueuses ou ayant un plâtre à un membre inférieur devraient aussi être étroitement surveillées.

Si l'on soupçonne une prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombo-embolie veineuse, la patiente doit être adressée à un spécialiste pour conseil avant de décider d'utiliser un COC quelconque.

Thrombose et thrombo-embolie artérielles

L'usage d'un COC accroît le risque de thrombose et de thrombo-embolie artérielles. Des cas d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux ont été signalés (accidents ischémiques et hémorragiques, ischémie cérébrale transitoire).

Le risque de thrombose et de thrombo-embolie artérielles s'accroît encore plus chez les femmes qui présentent des facteurs de risque sous-jacents. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit des COC à ces femmes.

3. *Interrompre la médication dès le premier signe de l'une ou l'autre des manifestations suivantes :*

- A. Troubles thrombo-emboliques ou cardiovasculaires tels que : thrombophlébite, embolie pulmonaire, affection cérébrovasculaire, ischémie myocardique, thrombose mésentérique ou thrombose rétinienne.
- B. Les états qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire, p. ex. immobilisation après un accident ou alitement pendant une longue maladie. D'autres

méthodes de contraception non hormonales devraient être utilisées jusqu'à ce que l'utilisatrice reprenne ses activités normales. Quant à l'utilisation des contraceptifs oraux lorsqu'on envisage une intervention chirurgicale, voir **PRÉCAUTIONS À PRENDRE, Complications thrombo-emboliques post-chirurgicales.**

- C. Troubles visuels, partiels ou complets.
- D. Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques.
- E. Céphalée intense d'origine inconnue ou aggravation de migraines préexistantes.
- F. Augmentation des crises d'épilepsie

Les renseignements suivants proviennent d'études sur les contraceptifs oraux combinés (COC).

Bien que le risque de morbidités graves et de mortalité soit réduit chez les femmes en bonne santé sans facteurs de risque sous-jacents, l'utilisation de COC est associée à des risques accrus de plusieurs affections graves, notamment : infarctus du myocarde, thrombo-embolie, accident vasculaire cérébral, néoplasie hépatique et affection de la vésicule biliaire. Ce risque de morbidité et de mortalité augmente de manière significative s'il est associé à d'autres facteurs de risque tels que l'hypertension, les hyperlipidémies, l'obésité et le diabète. D'autres exemples d'affections médicales qui ont été associées à des événements indésirables concernant le système circulatoire comprennent : lupus érythémateux disséminé², syndrome hémolytique et urémique³⁻⁵, maladie intestinale inflammatoire chronique (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)⁶, drépanocytose⁷, cardiopathie valvulaire et fibrillation auriculaire^{8,9}.

L'apparition ou la détérioration des affections présentées ci-dessous ont été signalées durant la grossesse ou lors de la prise de COC, bien qu'un lien direct n'ait pas été clairement établi avec la prise de COC. Ces affections sont : porphyrie¹⁰, lupus érythémateux disséminé¹¹, syndrome hémolytique et urémique¹², chorée de Sydenham^{13,14}, herpes gestationis^{15,16} et perte auditive liée à l'otospongiose.

Dans cette section, les renseignements proviennent principalement d'études conduites chez des femmes qui utilisaient des COC à plus forte teneur en œstrogènes et en progestatifs que ceux couramment utilisés aujourd'hui. L'effet de l'utilisation à long terme de COC moins dosés en œstrogènes comme en progestatifs et administrés oralement reste à déterminer.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

1. Surveillance et tests de laboratoire

Examen médical et suivi

Avant toute utilisation de contraceptifs oraux, il faut effectuer une anamnèse et un examen clinique complets, y compris une lecture de la tension artérielle, et noter soigneusement les antécédents familiaux. De plus, la possibilité d'une perturbation du système de coagulation

doit être écartée si un membre de la famille a déjà souffert d'un trouble thrombo-embolique (p. ex. thrombose veineuse profonde, accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde) à un jeune âge. Les seins, le foie, les extrémités et les organes reproducteurs doivent être examinés. Un frottis de Papanicolaou (PAP) doit être réalisé chez la femme sexuellement active.

Le premier examen de contrôle doit avoir lieu après trois mois d'utilisation. Par la suite, un examen doit être effectué au moins une fois par année, ou plus fréquemment si indiqué. L'examen annuel doit comporter les mêmes vérifications et examens que ceux effectués au moment de l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations de l'Atelier canadien sur le dépistage du cancer du col utérin. Selon ces recommandations, les femmes chez qui deux frottis de Papanicolaou consécutifs donnent des résultats négatifs pourraient subir cette épreuve tous les trois ans jusqu'à l'âge de 69 ans.

2. Populations particulières

Femmes enceintes

La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptifs oraux. Toutefois, s'il y a conception au cours de l'utilisation des contraceptifs oraux, aucune donnée concluante n'indique que l'œstrogène et le progestatif contenus dans le contraceptif oral affecteront l'enfant.

Si une grossesse survient pendant la prise d'ORTHO-CEPT[®], il faut interrompre la prise de pilule.

Femmes allaitantes

Chez la femme qui allaite, l'utilisation des contraceptifs oraux provoque l'excrétion des constituants hormonaux dans le lait maternel, ce qui peut en réduire la qualité et la quantité. Des études publiées concernant des COC apparentés indiquent que, pendant la lactation, 0,1 % de la dose maternelle quotidienne de progestine¹⁸ et 0,02 % de la dose maternelle quotidienne d'éthinylestradiol¹⁹ pourraient être transmis au nouveau-né par le lait. Des effets indésirables ont été signalés chez le nourrisson, notamment l'ictère et l'hypertrophie des seins²⁰. Il faut conseiller à la femme qui allaite de ne pas utiliser de contraceptifs oraux mais de faire appel à d'autres formes de contraception jusqu'à ce qu'elle ait complètement sevré son enfant.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de désogestrel et d'éthinylestradiol n'ont pas été établies chez les femmes âgées de moins de 18 ans.

Il n'est pas indiqué d'utiliser ce produit avant l'apparition des menstruations.

Gériatrie

L'utilisation d'ORTHO-CEPT[®] n'est pas indiquée chez la femme après la ménopause.

3. Gastro-intestinal

Bien que cela n'ait pas été formellement établi, des études épidémiologiques publiées suggèrent la possibilité d'une association entre l'utilisation de COC et le développement d'une maladie de Crohn ou d'une colite ulcéreuse²¹⁻²⁵.

4. Hépatique/biliaire/pancréatique

Des perturbations aiguës ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à ce que les marqueurs de cette fonction soient revenus à la normale.

Ictère

Dans le cas des femmes ayant des antécédents d'ictère, y compris d'ictère cholestatique durant la grossesse, on ne devrait prescrire des contraceptifs oraux qu'avec grande précaution et sous étroite surveillance. Une cholestase liée aux contraceptifs oraux a été documentée chez des femmes ayant des antécédents de cholestase gravidique. Chez les femmes ayant des antécédents de cholestase, cette affection peut se reproduire lors d'une utilisation subséquente de contraceptifs hormonaux.

L'apparition d'un prurit généralisé intense ou d'un ictère exige l'interruption de la prise des contraceptifs oraux jusqu'à ce que le problème soit résolu.

Si une femme développe un ictère qui s'avère de type cholestatique, elle ne devrait pas recommencer à prendre des contraceptifs oraux. Chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux, on observe parfois des modifications de la composition de la bile ainsi qu'une incidence accrue de calculs biliaires.

Nodules hépatiques

On a signalé des nodules hépatiques (adénomes et hyperplasie nodulaire focale), surtout après un usage prolongé des contraceptifs oraux. Bien qu'extrêmement rares, ces nodules ont déjà causé des hémorragies intra-abdominales fatales et il s'agit d'un facteur à prendre en considération en présence d'une masse abdominale, d'une douleur aiguë à l'abdomen ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

Affection de la vésicule biliaire

Des affections de la vésicule biliaire, y compris la cholécystite et la cholélithiase, ont été signalées avec l'utilisation de contraceptifs oraux. Les utilisatrices de contraceptifs oraux courent plus de risques d'avoir une affection de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après quatre ou cinq ans d'utilisation.

5. Cardiovasculaire

Hypertension

Les femmes atteintes d'hypertension essentielle dont la tension artérielle (TA) est bien maîtrisée peuvent prendre des contraceptifs oraux, mais seulement si elles font l'objet d'une étroite surveillance médicale. S'il y a élévation significative et persistante de la TA à quelque moment que ce soit au cours du traitement aux contraceptifs oraux, il est nécessaire

d'interrompre le traitement et de prescrire une autre forme de contraception, qu'il s'agisse d'une femme qui avait jusque-là une tension artérielle normale ou d'une femme déjà hypertendue (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

6. Neurologique

Migraine et céphalée

L'apparition ou l'exacerbation d'une migraine ou l'apparition d'une céphalée inhabituelle récurrente, persistante ou intense, exigent l'interruption de la prise de contraceptifs oraux et une étude des causes. Les femmes qui ont des céphalées migraineuses et qui prennent des contraceptifs oraux peuvent avoir un risque accru d'accident vasculaire cérébral (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

7. Endocrine et métabolique

Diabète

Les contraceptifs oraux actuels à faible teneur en œstrogène n'exercent qu'un effet minimal sur le métabolisme du glucose. Les diabétiques ou les femmes ayant des antécédents familiaux de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pour déceler toute aggravation de leur métabolisme des glucides. Les femmes prédisposées au diabète peuvent utiliser les contraceptifs oraux à condition qu'elles puissent faire l'objet d'une étroite surveillance médicale. Les jeunes diabétiques, dont la maladie est récente et bien contrôlée, et qui ne présentent pas d'hypertension ni de manifestations d'atteinte vasculaire, comme des modifications du fond d'œil, doivent être examinées plus fréquemment lorsqu'elles prennent des contraceptifs oraux.

Lipides et autres effets métaboliques

Sous contraceptifs oraux, une petite proportion de femmes présenteront des modifications lipidiques indésirables. Chez les femmes présentant des dyslipidémies non maîtrisées, une autre forme de contraception devrait être utilisée (voir également **CONTRE-INDICATIONS**). Les élévations des triglycérides plasmatiques peuvent conduire à une pancréatite et à d'autres complications.

8. Ophtalmologique

Troubles oculaires

Les femmes enceintes ou qui prennent des contraceptifs oraux peuvent faire de l'œdème de la cornée, ce qui peut entraîner des troubles de la vue et modifier la tolérance à l'égard des lentilles cornéennes, surtout si ces dernières sont de type rigide. Les lentilles souples ne posent habituellement pas de problème. En présence de troubles oculaires ou d'une tolérance réduite à l'égard des lentilles, on peut conseiller un arrêt temporaire ou permanent du port des lentilles cornéennes.

9. Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer du sein

Pour le cancer du sein, l'âge et des antécédents familiaux marqués constituent les facteurs de risque les plus importants. Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme tardive. Les groupes de femmes à risque accru d'être atteintes d'un cancer du sein avant la ménopause sont les utilisatrices de longue date de contraceptifs oraux (plus de huit ans) et celles qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'usage des contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Comme l'accroissement du risque potentiel lié à l'utilisation des contraceptifs oraux est faible, il n'y a pas lieu pour l'instant de modifier les règles de prescription.

On devrait montrer aux femmes qui reçoivent des contraceptifs oraux la façon de pratiquer l'auto-examen des seins. Elles doivent prévenir leur médecin dès qu'elles décèlent une masse quelconque. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé, car si un cancer du sein apparaît, les médicaments contenant de l'œstrogène peuvent provoquer une progression rapide du cancer.

Cancer du col

Pour le cancer du col de l'utérus, le facteur de risque le plus important est une infection persistante à papillomavirus humain. Des études épidémiologiques ont indiqué que l'utilisation à long terme des COC peut apporter une contribution supplémentaire à ce risque accru mais une controverse persiste quant à savoir dans quelle mesure cette constatation serait attribuable à des effets confondants, tels que le dépistage cervical ou un comportement sexuel y compris l'utilisation de contraceptifs de barrière.

Carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire peut être associé aux contraceptifs oraux. Le risque paraît augmenter selon la durée d'utilisation des contraceptifs hormonaux. Cependant, le risque attribuable (incidence en excès) de cancer du foie chez les utilisatrices de contraceptifs oraux est extrêmement faible.

10. Génito-urinaire

Métrorragie

Les saignements vaginaux irréguliers et persistants doivent faire l'objet d'une investigation pour exclure une affection sous-jacente.

Fibromes

On doit surveiller de près les femmes ayant des fibromes (léiomyomes). Une augmentation soudaine du volume des fibromes, la douleur ou la sensibilité au toucher nécessitent l'interruption du traitement aux contraceptifs oraux.

11. Immunitaire

Œdème de Quincke

Des œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber des symptômes d'œdème de Quincke, en particulier chez les femmes qui ont un œdème de Quincke héréditaire²⁶⁻²⁸.

12. Psychiatrique

Troubles de l'émotivité

Les femmes ayant des antécédents de troubles de l'émotivité, surtout de type dépressif, sont plus sujettes à une rechute si elles prennent des contraceptifs oraux. Dans les cas de rechute grave, l'essai d'une autre méthode de contraception devrait aider à déterminer s'il existe une relation de cause à effet. Les femmes atteintes du syndrome prémenstruel peuvent avoir une réaction variable aux contraceptifs oraux, allant de l'atténuation des symptômes à l'aggravation de l'affection.

13. Épreuves de laboratoire

Les résultats des épreuves de laboratoire doivent être interprétés en tenant compte du fait que la personne prend des contraceptifs oraux. Les épreuves de laboratoire suivantes sont modifiées :

A. *Fonction hépatique*

Épreuve à la bromosulfophtaléine (BSP)	Élévation modérée
AST (SGOT) et GGT	Élévation minime
Phosphatase alcaline	Augmentation variable
Bilirubine sérique	Augmentation, particulièrement dans les états favorables ou associés à l'hyperbilirubinémie

B. *Coagulation*

Facteurs II, VII, IX, X, XII et XIII	Augmentation
Facteur VIII	Légère augmentation
Agrégation et adhérence des plaquettes	Légère augmentation en présence des agents agrégants courants
Fibrinogène	Augmentation
Plasminogène	Légère augmentation
Antithrombine III	Légère diminution
Temps de Quick	Augmentation

C. *Fonction thyroïdienne*

Iode protéique (PBI)	Augmentation
Thyroxine sérique totale (T ₄)	Augmentation
Thyrotropine (TSH)	Aucun changement
Fixation de la T ₃ libre	Diminution

D. *Exploration fonctionnelle corticosurrénalienne*

Cortisol plasmatique	Augmentation
----------------------	--------------

E. Lipoprotéines

De petites modifications peuvent survenir au niveau des fractions lipoprotéiniques du cholestérol, dont la portée clinique n'a pas été démontrée.

F. Gonadotropines

L'utilisation de contraceptifs oraux inhibe les taux de LH et de FSH. Attendre deux semaines après l'arrêt des contraceptifs oraux pour les mesurer.

G Tests divers

Folate sérique

Hyperglycémie provoquée

Diminution occasionnelle

Les résultats à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale demeurent inchangés ou accusent une légère baisse.

Réponse insulinémique au glucose

Augmentation légère ou modérée

Réponse du peptide C

Augmentation légère ou modérée

14. Prélèvements de tissus

Lorsqu'on demande à un anatomo-pathologiste d'examiner un frottis vaginal ou un prélèvement obtenu par suite d'une intervention chirurgicale, on doit l'informer du fait que le prélèvement provient d'une femme qui prend des contraceptifs oraux.

15. Peau

Un chloasma peut parfois survenir, particulièrement chez les femmes ayant des antécédents de masque de grossesse. Les femmes ayant une tendance au chloasma devraient éviter l'exposition au soleil ou aux ultraviolets quand elles prennent des COC. Bien souvent, le chloasma n'est pas entièrement réversible.

16. Fonction sexuelle et reproductive

Retour à la fécondité

Après avoir cessé de prendre des contraceptifs oraux, la femme devrait attendre au moins jusqu'à une première menstruation normale avant de chercher à devenir enceinte pour permettre de déterminer la date de conception. Dans l'intervalle, une autre méthode de contraception devrait être utilisée.

Aménorrhée

Chez certaines femmes, le saignement de retrait peut ne pas survenir dans l'intervalle sans comprimé. Si le COC a été pris selon les instructions, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si le COC n'a pas été pris selon les instructions avant la première absence de saignement de retrait, ou si deux saignements de retrait ne surviennent pas, une grossesse doit être exclue avant de poursuivre la prise du COC.

Les femmes ayant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou d'irrégularité menstruelle peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après que le traitement aux œstro-progestatifs a pris fin.

L'aménorrhée, surtout si elle s'accompagne de galactorrhée, qui persiste pendant six mois ou plus après l'interruption du traitement nécessite un examen attentif de la fonction hypothalamo-hypophysaire.

Réduction d'efficacité

En cas de pilules oubliées, de troubles gastro-intestinaux ou de médication concomitante, l'efficacité des COC peut être diminuée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

17. Complications thrombo-emboliques post-chirurgicales

Il y a un risque accru de complications thrombo-emboliques post-chirurgicales chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Il faut, si possible, interrompre l'utilisation des contraceptifs oraux et recourir à une autre méthode de contraception au moins un mois avant une intervention chirurgicale électorale **MAJEURE**. Après l'intervention chirurgicale, il faut attendre la première menstruation qui suit le départ de l'hôpital avant de reprendre le traitement aux contraceptifs oraux.

18. Rénal

Rétention hydrique

Les contraceptifs hormonaux peuvent entraîner un certain degré de rétention hydrique. Chez les patients dont l'état pourrait être aggravé par une rétention hydrique, ils devraient être prescrits avec prudence, et seulement sous une surveillance attentive.

19. Interactions médicamenteuses

L'administration simultanée de contraceptifs oraux et d'autres médicaments peut modifier la réaction prévue pour chacun des médicaments (Tableaux 1 et 2). La réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux, le cas échéant, touchera plus vraisemblablement les préparations à faible teneur en œstrogène.

Il est important de vérifier tous les médicaments d'ordonnance ou en vente libre que prend une femme avant de lui prescrire des contraceptifs oraux.

On conseille aux médecins de consulter les renseignements thérapeutiques des médicaments utilisés en concomitance afin d'obtenir de l'information supplémentaire sur les interactions avec les contraceptifs hormonaux ou la possibilité de modifications enzymatiques et sur l'ajustement éventuel de la posologie.

Consulter *Contraceptifs oraux, rapport 1994* (chapitre 8), préparé par Santé Canada, pour d'autres renseignements sur les interactions médicamenteuses possibles avec les contraceptifs oraux.

Tableau 1 : Médicaments pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Mécanisme proposé	Intervention suggérée
Antiacides		Diminution de l'absorption intestinale des progestatifs.	Espacer de deux heures la prise de ces médicaments.
Anticonvulsivants	Carbamazépine Acétate d'eslicarbazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Rufinamide Topiramate	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la liaison des progestatifs et de l'éthinylestradiol à la globuline liant les stéroïdes sexuels.	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (50 µg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode.
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation entérohépatique, hyperactivité intestinale.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Rifabutine Rifampicine	Accélération du métabolisme des progestatifs. Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode.
	Chloramphénicol Métroimidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Perturbation de la circulation entérohépatique.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux et augmenter le risque d'ictère cholestatique.	
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode.
Hypocholestérolémiant	Cholestyramine	Peut accélérer l'élimination et altérer l'efficacité.	
	Clofibrate	Diminution de taux sériques élevés de triglycérides et de cholestérol; ce qui réduit l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Nelfinavir Ritonavir Inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Néviparine	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Benzodiazépines Barbituriques Hydrate de chloral	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament.

	Glutéthimide Méprobamate		Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode ou des contraceptifs oraux à dose plus élevée.
Autres médicaments	Phénylbutazone Antihistaminiques Analgésiques Préparations antimigraineuses Vitamine E Modafinil	On a signalé une réduction non confirmée de l'efficacité des contraceptifs oraux.	
	Bosentan	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Envisager de passer à une méthode de contraception non hormonale ou d'ajouter une méthode de barrière à la contraception orale.
	Colésévélam	On a observé que le colésévélam, utilisé en concomitance avec un contraceptif hormonal oral combiné, réduisait de manière significative l'ASC de l'éthinylestradiol.	Prendre le contraceptif 4 heures avant la prise du colésévélam.
	(fos)aprépitant	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser une autre méthode.

Antibiotiques : On a signalé des cas de grossesses lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux en même temps que des antibiotiques, mais des études cliniques sur la pharmacocinétique n'ont pas montré d'effets concordants exercés par les antibiotiques sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes synthétiques.

Tableau 2 : Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol et d'acétaldéhyde.	Utiliser avec prudence.
Alpha-2-adrénergiques	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Efficacité diminuée par les contraceptifs oraux qui augmentent les facteurs de coagulation. Chez certaines patientes, toutefois, l'effet peut être potentialisé.	Utiliser une autre méthode.
Anticonvulsivants	Tous	Une rétention hydro-sodée peut augmenter les risques de crise chez les épileptiques.	Utiliser une autre méthode.
	Lamotrigine	Des taux de lamotrigine considérablement réduits (en raison de l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine) peuvent provoquer des accès de crises convulsives.	Modifier la dose du médicament au besoin.
Médicaments antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent altérer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utiliser des œstroprogestatifs à faible dose ou une autre méthode. Surveiller la glycémie.
Hypotenseurs	Guanéthidine et méthyl dopa	Les œstrogènes sont responsables d'une rétention sodique; les progestatifs n'ont aucun effet.	Utiliser des contraceptifs oraux à faible dose d'œstrogène ou utiliser une autre méthode.
	Bêtabloquants	Augmentation de l'effet du médicament (ralentissement du métabolisme).	Modifier la dose du médicament au besoin. Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Accélération du métabolisme et de la clairance rénale.	Il sera peut-être nécessaire d'augmenter la dose du médicament.
	Antipyrine	Altération du métabolisme.	Diminuer la dose du médicament.
	Aspirine	L'aspirine peut avoir moins d'effet chez les utilisatrices de contraceptifs oraux à court terme.	Les patientes recevant un traitement à long terme à l'aspirine peuvent nécessiter qu'on augmente la dose.
	Acide salicylique	Réduction possible des taux plasmatiques (en raison de l'induction de la glucuronidation).	Utiliser avec prudence.
Acide aminocaproïque		Théoriquement, un état d'hypercoagulabilité peut se produire parce que les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter d'utiliser ces deux médicaments en même temps.
Bêtamimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Modifier la dose du médicament au besoin. L'arrêt des contraceptifs oraux peut entraîner une activité excessive du médicament.
Caféine		Accroissement des effets de la caféine par suite d'une altération du métabolisme hépatique de la caféine.	Utiliser avec prudence.

TABEAU 2 (suite) : Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Corticostéroïdes	Prednisone Prednisolone	Augmentation importante des taux sériques.	Il faudra possiblement diminuer la dose.
Cyclosporine		Il peut y avoir augmentation de la concentration de cyclosporine et hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourra être nécessaire de diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		On a signalé que les contraceptifs oraux altéraient le métabolisme des folates.	Il faudra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément.
Mépididine		Possibilité d'une augmentation de l'effet analgésique et d'une dépression du SNC par suite d'un ralentissement du métabolisme de la mépididine.	Utiliser cette combinaison avec prudence.
Morphine		Diminution des taux de morphine (en raison de l'induction de la glucuronidation).	Utiliser avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments semblables	Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémique de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou utiliser des contraceptifs oraux à plus faible dose. Si une galactorrhée ou une hyperprolactinémie survient, utiliser une autre méthode.
Inhibiteur de la pompe à protons	Oméprazole	Augmentation possible des taux plasmatiques d'oméprazole (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam Témazépam	Effet accru (accélération du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Diminution de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les taux de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (d'autres éventuellement)	Accroissement des effets secondaires; p. ex. dépression.	Utiliser avec prudence.
Vitamine B ₁₂		On a signalé que les contraceptifs oraux réduisent le taux de vitamine B ₁₂ dans le sérum.	Il pourra être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou de prendre un supplément.
Autres	Sélégiline	Augmentation possible des taux plasmatiques de sélégiline (en raison de l'inhibition du CYP).	Éviter d'utiliser ces deux médicaments en même temps.
	Tizanidine	Augmentation possible des taux	Utiliser avec prudence.

		plasmatisques de tizanidine (en raison de l'inhibition du CYP).	
	Voriconazole	Augmentation possible des taux plasmatisques de voriconazole (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence.

On a étudié la coadministration de plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. ritonavir) et de plusieurs inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. névirapine) avec des contraceptifs hormonaux oraux combinés. Des changements importants (augmentations et diminutions) de l'ASC moyenne de l'œstrogène et du progestatif, ainsi qu'un risque de modification du métabolisme hépatique, ont été notés dans certains cas. L'efficacité et l'innocuité des contraceptifs oraux peuvent être compromises. Les professionnels de la santé doivent consulter la monographie de chacun des inhibiteurs de la protéase du VIH pour de plus amples renseignements sur les interactions médicamenteuses de ces produits.

Augmentation des taux hormonaux plasmatiques liée à la coadministration d'autres médicaments

Certains médicaments et le jus de pamplemousse peuvent faire augmenter les taux plasmatiques d'éthinylestradiol s'ils sont administrés en concomitance. Parmi ceux-ci on compte :

- l'acétaminophène
- l'acide ascorbique
- les inhibiteurs du CYP3A4 (dont l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole, le fluconazole et le jus de pamplemousse)
- certains inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. l'atazanavir et l'indinavir)
- les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (dont l'atorvastatine et la rosuvastatine)
- certains inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. l'étravirine)

Interactions médicament-plante médicinale

Les produits de phytothérapie contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent avoir un effet inducteur sur les enzymes hépatiques (cytochrome P450) et sur la glycoprotéine P (transporteur), et de ce fait réduire l'efficacité des stéroïdes contraceptifs. Cela peut aussi avoir pour conséquence des saignements intermenstruels.

AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES CONTRACEPTIFS ORAUX

Outre la contraception, on a signalé plusieurs autres avantages associés à l'utilisation des contraceptifs oraux.

1. Les contraceptifs oraux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'endomètre et des ovaires.
2. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité des affections bénignes du sein, ce qui réduit le nombre de biopsies du sein.
3. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité de kystes ovariens fonctionnels.
4. Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive.
5. L'utilisation des contraceptifs oraux peut réduire la gravité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel et atténuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres affections liées aux hormones androgènes.
6. Les contraceptifs oraux réduisent l'incidence de la maladie inflammatoire pelvienne aiguë et, par conséquent, ils réduisent aussi le risque de grossesse ectopique.
7. Les contraceptifs oraux ont un potentiel d'effets bénéfiques sur l'endométriose.

Les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les infections transmises sexuellement (ITS), y compris le VIH/sida. Pour obtenir une protection contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane **EN MÊME TEMPS** que les contraceptifs oraux.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'utilisation des contraceptifs oraux a été liée à une augmentation du risque des réactions indésirables graves suivantes :

- Thrombophlébite et thrombose veineuse avec ou sans embolie
- Thrombo-embolie artérielle
- Embolie pulmonaire
- Thrombose mésentérique
- Lésions neuro-oculaires, p. ex. thrombose rétinienne
- Infarctus du myocarde
- Thrombose cérébrale
- Hémorragie cérébrale
- Hypertension artérielle
- Tumeurs bénignes du foie
- Affections de la vésicule biliaire

Les réactions indésirables suivantes ont également été signalées chez les femmes prenant des contraceptifs oraux. Les nausées et les vomissements, effets indésirables les plus fréquents, surviennent chez environ 10 pour cent ou moins des femmes au cours du premier cycle. En règle générale, d'autres réactions indésirables surviennent moins fréquemment ou seulement à l'occasion et sont les suivantes :

- Symptômes gastro-intestinaux (comme des crampes abdominales ou des ballonnements)
- Saignements intermenstruels
- Microrragies
- Modification du flux menstruel
- Dysménorrhée
- Aménorrhée pendant et après le traitement
- Stérilité temporaire après la cessation du traitement
- Œdème
- Chloasma ou mélasmes pouvant être persistants
- Modifications des seins (sensibilité, grossissement et sécrétion)
- Modifications pondérales (perte ou gain)
- Hyperplasies endocervicales
- Diminution possible de la lactation si administrés immédiatement après l'accouchement
- Ictère cholestatique
- Migraine
- Augmentation de la taille des léiomyomes utérins
- Éruption cutanée (allergique)
- Dépression
- Réduction de la tolérance aux hydrates de carbone
- Candidose vaginale
- Syndrome rappelant le syndrome prémenstruel

Intolérance aux verres de contact
Modification de la courbure cornéenne (accentuation)
Cataractes
Névrite optique
Thrombose rétinienne
Modifications de la libido
Chorée
Modifications de l'appétit
Syndrome rappelant la cystite
Rhinite
Céphalées
Nervosité
Étourdissements
Hirsutisme
Perte de cheveux
Érythème multiforme
Érythème noueux
Éruption hémorragique
Vaginite
Porphyrie
Insuffisance rénale
Phénomène de Raynaud
Troubles auditifs
Syndrome d'urémie hémolytique
Pancréatite
Modification de l'érosion et de la sécrétion cervicales
Acné
Colite
Syndrome de Budd-Chiari
Diarrhée
Hypersensibilité
Pertes vaginales

TRAITEMENT DU SURDOSAGE OU DE L'INGESTION ACCIDENTELLE

En cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle par un enfant, surveiller le patient de près, quoiqu'en général, aucun traitement ne soit nécessaire. Au besoin, pratiquer un lavage gastrique. Un surdosage peut entraîner des nausées accompagnées de vomissements et un saignement de retrait peut survenir chez les femmes. Il n'y a pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

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

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

INFORMATION AUX PATIENTES SUR LA FAÇON DE PRENDRE LES CONTRACEPTIFS ORAUX

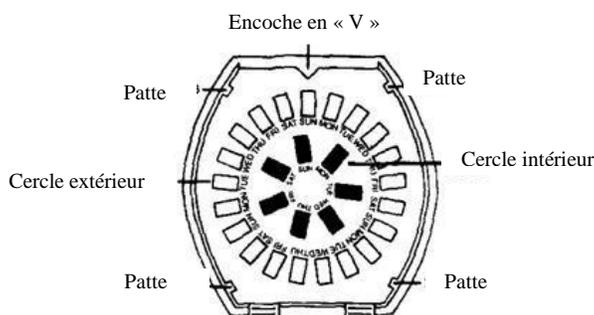
1. LISEZ CES INSTRUCTIONS

- avant de commencer à prendre la pilule,
- chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

2. REGARDEZ VOTRE DISTRIBUTEUR DE PILULES :

- Distributeur de 28 pilules : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et sept pilules inactives (sans hormones), pour ne pas perdre l'habitude, à prendre chaque jour pendant une semaine.

VÉRIFIEZ ÉGALEMENT la notice du distributeur pour les instructions indiquant 1) où commencer et 2) dans quel sens continuer.



3. Il pourrait être préférable d'utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) pendant les sept premiers jours du premier cycle d'utilisation de la pilule. Il s'agit là d'une méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos pilules, le temps de vous y habituer.
4. **En cas de traitement médical quelconque, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux.**
5. **DE NOMBREUSES FEMMES ONT DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU TACHETURES OU ONT LA NAUSÉE AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS.** Si vous vous sentez malade, n'arrêtez pas de prendre la pilule; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. Si la situation ne s'améliore pas, consultez votre médecin ou votre clinique.

6. **LE FAIT D'OMETTRE DE PRENDRE VOTRE PILULE PEUT ÉGALEMENT CAUSER DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU TACHETURES**, même si vous prenez plus tard les pilules manquantes. Vous pouvez également avoir la nausée les jours où vous prenez deux pilules pour rattraper les pilules omises.
7. **SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE VOS PILULES, À QUELQUE MOMENT QUE CE SOIT, VOUS POUVEZ DEVENIR ENCEINTE. VOUS COUREZ LE PLUS GRAND RISQUE DE DEVENIR ENCEINTE :**
 - lorsque vous commencez un distributeur en retard;
 - lorsque vous omettez de prendre des pilules au début ou à la toute fin du distributeur.
8. **ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR SOUS LA MAIN :**
 - **UNE MÉTHODE DE CONTRACEPTION AUXILIAIRE** (comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous omettez de prendre vos pilules;
 - **UN AUTRE DISTRIBUTEUR PLEIN.**
9. **SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU DE LA DIARRHÉE, OU SI VOUS PRENEZ DES MÉDICAMENTS**, notamment des antibiotiques, vos pilules pourraient ne pas être aussi efficaces qu'elles devraient l'être. Utilisez une méthode auxiliaire, comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou votre clinique.
10. **SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE**, discutez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.
11. **SI VOUS NE TROUVEZ PAS ICI LA RÉPONSE À VOS QUESTIONS, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.**

**QUAND COMMENCER LE *PREMIER* DISTRIBUTEUR DE PILULES
LISEZ CES INSTRUCTIONS :**

- avant de commencer à prendre la pilule;
- chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

Décidez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, du meilleur jour pour commencer votre premier distributeur de pilules.

A. DISTRIBUTEUR de 28 JOURS

Avec ce type de contraceptif, vous prenez 21 pilules qui contiennent des hormones et sept pilules qui n'en contiennent pas.

1. **LE PREMIER JOUR DE VOTRE MENSTRUATION (SAIGNEMENT) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE.** Vous pouvez commencer à prendre les pilules n'importe quel jour de votre cycle, jusqu'au sixième. Établissez avec votre médecin le jour où vous commencerez à prendre la pilule. Vous commencerez

toujours à prendre votre pilule ce jour-là de la semaine. Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre la pilule le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de votre menstruation. Si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules ce jour-là.

2. Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 28 jours. Commencez un nouveau distributeur le lendemain en **PRENANT SOIN DE NE PAS SAUTER DE JOURS**. Votre menstruation devrait survenir au cours des sept derniers jours d'utilisation de ce distributeur.

MODE D'EMPLOI DU DISTRIBUTEUR DE COMPRIMÉS VERIDATE®

SUIVEZ CE MODE D'EMPLOI ATTENTIVEMENT :

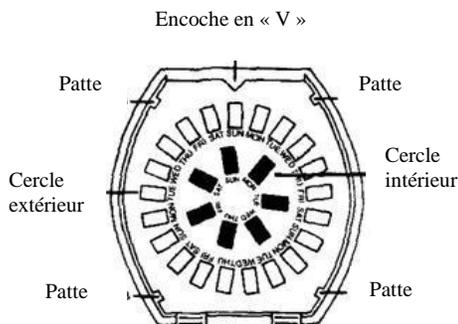
Régime de 28 jours

PRENEZ TOUJOURS TOUTES LES PILULES ORANGE AVANT LES PILULES VERTES

1. Ouvrez le boîtier. Insérez la plaquette dans le boîtier de manière à ce que les pilules soient tournées vers le haut et que l'encoche en V de la plaquette corresponde à la saillie en V de la partie supérieure du boîtier. Appuyez fermement sur chaque côté de la plaquette et assurez-vous que les bords de la plaquette sont bien positionnés sous les quatre pattes de maintien situées à l'intérieur du boîtier (voir l'illustration).

Il y a 21 pilules « actives » de couleur orange pâle (contenant des hormones) et sept pilules vertes (ne contenant pas d'hormone) pour ne pas perdre l'habitude.

2. Si vous devez commencer à prendre votre pilule le dimanche, prenez votre première pilule orange pâle le premier dimanche qui suit le début de votre menstruation. Si votre menstruation commence le dimanche, prenez votre première pilule ce jour-là. Sortez la première pilule de la partie supérieure du distributeur (pilule correspondant au dimanche) en la poussant à travers l'ouverture située au dos du distributeur.
3. Si vous devez commencer à prendre votre pilule au jour 1, choisissez une pilule orange pâle qui correspond au jour de la semaine choisi pour commencer à prendre votre pilule. Sortez cette pilule orange pâle en la poussant à travers l'ouverture située au dos du distributeur.
4. Continuez à prendre une pilule orange pâle chaque jour en suivant le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de pilules dans le **cercle extérieur**.



5. Le jour suivant, prenez une pilule de couleur verte située dans le **cercle intérieur** et correspondant au jour même. Prenez une pilule verte chaque jour, jusqu'à ce que les sept pilules aient été prises. Votre menstruation devrait survenir au cours de cette période.
6. Après avoir pris toutes les pilules vertes, commencez une nouvelle plaquette (voir ci-dessus l'étape 1 du « Mode d'emploi du distributeur de pilules VERIDATE® ») et prenez la première pilule « active » de couleur orange pâle le jour suivant, même si votre menstruation n'est pas encore terminée.

QUE FAIRE DURANT LE MOIS

1. PRENEZ UNE PILULE À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE TOUS LES JOURS JUSQU'À CE QUE LE DISTRIBUTEUR SOIT VIDE.

- Essayez d'associer la prise de votre pilule à une activité régulière comme un repas ou le fait d'aller au lit.
- Ne sautez pas de pilule même si vous avez des saignements entre les menstruations ou si vous avez la nausée.
- Ne sautez pas de pilule même si vous n'avez pas de rapports sexuels fréquents.

2. LORSQUE VOUS AVEZ TERMINÉ UN DISTRIBUTEUR

- **28 PILULES**
Commencez le nouveau distributeur **LE JOUR SUIVANT**. Prenez une pilule tous les jours. Ne sautez pas de journée entre les deux distributeurs.

QUE FAIRE SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE VOS PILULES

Le texte suivant vous indique ce que vous devez faire s'il vous arrive d'oublier une ou plusieurs de vos pilules anticonceptionnelles. Faites correspondre le nombre de pilules omises et le moment où vous commencez à prendre la pilule selon le type de distributeur de pilules que vous avez.

<p style="text-align: center;">DÉBUT UN DIMANCHE OMISSION D'UNE PILULE</p>	<p style="text-align: center;">DÉBUT UN AUTRE JOUR OMISSION D'UNE PILULE</p>
<p>Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.</p>	<p>Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.</p>
<p style="text-align: center;">OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE</p>	<p style="text-align: center;">OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE</p>
<p>Deux premières semaines</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. <p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</p>	<p>Deux premières semaines</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. <p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</p>

OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS	OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS
<p>N'importe quand au cours du cycle</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</p>	<p>N'importe quand au cours du cycle</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</p>

NOTE : DISTRIBUTEUR DE 28 JOURS - S'il vous arrive d'oublier l'une des sept pilules inactives (sans hormones, servant simplement à vous faire garder l'habitude de prendre vos pilules) au cours de la quatrième semaine, vous n'avez qu'à jeter de manière sécuritaire la pilule omise. Puis, continuez à prendre une pilule chaque jour jusqu'à ce que le distributeur soit vide. Vous n'avez pas besoin de recourir à une méthode de contraception auxiliaire.

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

- une méthode de contraception auxiliaire (comme des condoms en latex ou en polyuréthane) et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous oubliez de prendre vos pilules;
- un autre distributeur plein.

SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE, DISCUTEZ AVEC VOTRE MÉDECIN, OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE, des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

RECOMMANDATIONS SPÉCIALES CONCERNANT L'ADMINISTRATION

Lorsqu'aucun contraceptif hormonal n'était employé au cours du mois précédent : Il est recommandé de commencer à prendre les comprimés le premier jour du cycle menstruel ou encore le dimanche qui suit le début des règles.

Pour remplacer un autre contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal, ou timbre transdermique) : Prêfêrablement, l'utilisatrice commence la prise d'ORTHO-CEPT® la journêe qui suit la prise du dernier comprimê de son ancien COC et, au plus tard, la journêe qui suit la pêriode sans prise de comprimê ou la prise du dernier comprimê inactif de son ancien COC. Dans le cas d'un anneau vaginal ou d'un timbre transdermique, l'utilisatrice doit prêfêrablement commencer la prise d'ORTHO-CEPT® la journêe même où le dispositif est retirê et au plus tard, la journêe où il serait mis en place de nouveau.

Pour remplacer une mêthode à base de progestatif seulement (mini-pilule, injection ou implant) ou un dispositif intra-utêrin libêrant un progestatif (DIU) : L'utilisatrice qui prenait la mini-pilule peut commencer la prise d'ORTHO-CEPT® à n'importe quel moment de son cycle menstruel. L'utilisatrice qui recevait une injection de progestatif doit commencer la prise d'ORTHO-CEPT® le jour où la prochaine injection devait être faite. Les utilisatrices qui utilisaient un implant ou un DIU doivent commencer la prise d'ORTHO-CEPT® la journêe où il est retirê. Dans tous les cas, il est important d'informer l'utilisatrice d'utiliser une mêthode de contraception additionnelle pendant les premiers 7 jours d'utilisation d'ORTHO-CEPT®.

Aprês un avortement au cours du premier trimestre : L'utilisatrice peut commencer à utiliser ORTHO-CEPT® immêdiatement. Le cas êchêant, elle n'a pas besoin d'utiliser de mêthode de contraception additionnelle.

Aprês un accouchement ou un avortement au cours du deuxiême trimestre : Le mêdecin doit aviser l'utilisatrice de commencer la prise d'ORTHO-CEPT® entre le jour 21 et le jour 28 suivant l'accouchement ou l'avortement. Lorsque l'utilisatrice commence la prise plus tard, elle doit être informêe du besoin d'utiliser une mêthode contraceptive de barriêre en plus du COC pendant les 7 premiers jours de la prise de comprimês. Cependant, s'il y a dêjâ eu relation sexuelle, la possibilitê d'une grossesse doit d'abord être êliminêe avant le dêbut de l'utilisation des comprimês, ou la femme doit être avisêe d'attendre le dêbut de la premiêre menstruation avant de commencer à prendre ORTHO-CEPT®.

Pour les femmes qui allaitent, voir **PRêCAUTIONS À PRENDRE, Femmes allaitantes.**

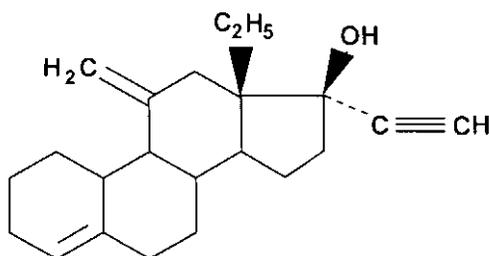
RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

(i) SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Désogestrel :

Nom chimique : 13-éthyl-11-méthylène,18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-17-ol

Formule développée :



Poids moléculaire : 310,48

Formule moléculaire : C₂₂H₃₀O

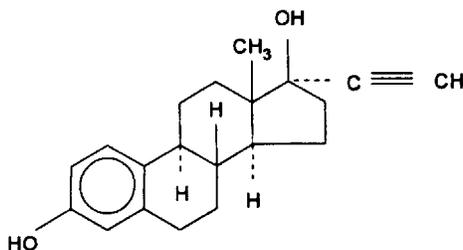
Description :

Le désogestrel est une poudre cristalline blanche dont le point de fusion est de 110 à 112 °C.
Solubilité à 20 °C : n-hexane : 40 mg/mL; éthanol (96 %) : > 200 mg/mL; acétate d'éthyle : > 150 mg/mL; eau : pratiquement insoluble.

Éthinylestradiol :

Nom chimique : 19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol

Formule développée :



Poids moléculaire : 296,41

Formule moléculaire : C₂₀H₂₄O₂

Description :

L'éthinylestradiol est une poudre cristalline inodore, blanche à blanc crème dont le point de fusion se situe entre 183 et 184 °C. Il est insoluble dans l'eau et soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther, les huiles végétales et les solutions d'hydroxydes d'alcalis fixes.

(ii) COMPOSITION

Chaque comprimé ORTHO-CEPT[®] (orange, insécable, gravé « D 150 » de chaque côté) contient 0,15 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol. Chaque comprimé orange contient également de la vitamine E, de l'amidon, de la povidone, de l'acide stéarique, de la silice colloïdale, du lactose, de l'hydroxypropylméthylcellulose, du polyéthylène glycol, du dioxyde de titane, de l'oxyde de fer (rouge et jaune) et du talc. Chaque comprimé vert, gravé « ORTHO P » de chaque côté, contient les ingrédients inactifs suivants : lactose, amidon, stéarate de magnésium, indigotine ou bleu FD&C n° 1, oxyde de fer (rouge et jaune), hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane et talc.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ENTREPOSAGE

Conserver entre 15 et 30 °C. Garder le contenu dans son emballage protecteur jusqu'à son utilisation.

PRÉSENTATION DES FORMATS POSOLOGIQUES

Les comprimés ORTHO-CEPT[®] sont offerts sous plaquette thermoformée avec un distributeur VERIDATE[®] (sans plaquette). Chaque plaquette contient 28 comprimés répartis de la manière suivante :

- 21 comprimés ORANGE PÂLE contenant chacun 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol
- 7 comprimés VERTS contenant des ingrédients inertes

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie *in vitro* et chez l'animal

Toutes les études pharmacologiques portant sur la fixation aux récepteurs menées chez l'animal et *in vitro* indiquent que le 3-k-désogestrel, le métabolite du désogestrel ayant une activité biologique, est un agent progestatif hautement sélectif (voir le tableau ci-après) dépourvu d'effets œstrogéniques et doté d'une androgénie résiduelle seulement.

COMPARAISON DES AFFINITÉS DE FIXATION RELATIVES DU DÉSOGESTREL, DU 3-k-DÉSOGESTREL ET DE LA PROGESTÉRONE POUR LES RÉCEPTEURS DE LA PROGESTÉRONE DANS DU CYTOSOL UTÉRIN[†].

	MYOMÈTRE DU LAPIN	MYOMÈTRE HUMAIN
Désogestrel	5	2
3-k-désogestrel	111	113
Progestérone	32	18

[†] Les affinités de fixation ont été déterminées à 4 °C à l'aide de l'étalon de référence 16 α -éthyl-21-hydroxy-9-nor-pregn-4-ene-3,20-dione.

Le désogestrel et ses métabolites autres que le 3-k-désogestrel et le 3-keto-5 α -H-désogestrel présentent une affinité minimale de fixation au récepteur d'androgènes par rapport à la dihydrotestostérone, comme l'a révélé l'étude des cellules MCF-7 intactes. L'affinité de fixation du 3-k-désogestrel et du 3-kéto-5 α -H-désogestrel est d'environ le dixième de celle de la 5 α -dihydrotestostérone, ce qui indique la présence d'une activité androgénique faible. Également, l'affinité de fixation au récepteur d'androgènes dans les cellules MCF-7, telle que mise en évidence par le 3-k-désogestrel, a été considérablement plus faible que celle des autres progestatifs.

L'«indice de sélectivité» (rapport de l'affinité de fixation du progestatif à l'affinité de fixation de l'androgène) pour le 3-k-désogestrel dans les cellules MCF-7 intactes est supérieur à celui de tout autre progestatif.

Dans le test de Herschberger effectué chez des rats ayant subi une orchidectomie, le désogestrel administré par voie orale présente une activité androgénique faible, correspondant à 0,05 % de celle de la 17 α -méthyl-testostérone.

Pharmacologie humaine

Après l'administration par voie orale du désogestrel, on observe des effets typiques antigonadotropes et progestatifs; il s'agit de la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique; la transformation sécrétoire de l'endomètre préparé par un œstrogène; l'inhibition de la pénétration des spermatozoïdes et la filance de la glaire cervicale. La morphologie de l'endomètre chez les utilisatrices de longue date des comprimés ORTHO-CEPT® présente une image homogène avec des manifestations typiques de la phase lutéale du cycle menstruel.

Pharmacocinétique

Le désogestrel (DSG) est absorbé rapidement et presque complètement, et converti en 3-kéto-désogestrel (3-K-DSG), son métabolite actif sur le plan biologique. Après une dose unique de comprimés ORTHO-CEPT®, les concentrations maximales de 3-K-DSG d'environ 6 pmol/mL sont atteintes en 1,6 heure. Après une dose unique, l'aire sous la courbe ($ASC_{0-\infty}$) est d'environ 59 pmol/mL•h. À l'état d'équilibre, atteint à compter au moins du 19^e jour, les concentrations maximales d'environ 18 pmol/mL sont atteintes en 1,4 heure. Les concentrations plasmatiques minimales de 3-K-DGS à l'état d'équilibre sont d'environ 4 pmol/mL. L'aire sous la courbe (ASC_{0-24}) à l'état d'équilibre est d'environ 161 pmol/mL•h. La biodisponibilité relative du 3-K-DSG est d'environ 84 %. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 38 heures à l'état d'équilibre.

Les métabolites importants observés au cours de la phase I sont le 3 α -OH-désogestrel, le 3 β -OH-désogestrel et le 3 α -OH-5 α -OH-désogestrel. Ces produits de dégradation sont en partie convertis ultérieurement par la conjugaison (métabolisme de phase II) en métabolites polaires, principalement en sulfates et en glycuconjugués. Environ 48 % du 3-K-DSG est récupéré inchangé dans les 24 heures dans les urines.

L'éthinylestradiol (ÉE) est absorbé rapidement et presque complètement. Après une dose unique de comprimés ORTHO-CEPT®, les concentrations maximales d'ÉE d'environ 0,3 pmol/mL sont atteintes après 1,6 heure. L'aire sous la courbe ($ASC_{0-\infty}$) est d'environ 4,9 pmol/mL•h après une dose unique. À l'état d'équilibre, atteint à compter au moins du 19^e jour, les concentrations maximales d'éthinylestradiol d'environ 0,5 pmol/mL sont atteintes en 1,4 heure. Les concentrations plasmatiques minimales d'éthinylestradiol à l'état d'équilibre sont d'environ 0,08 pmol/mL. L'aire sous la courbe (ASC_{0-24}) à l'état d'équilibre est d'environ 4,6 pmol/mL•h. La biodisponibilité relative est d'environ 83 %, et la demi-vie d'élimination est d'environ 26 heures à l'état d'équilibre.

L'éthinylestradiol est sujet à une conjugaison présystémique importante (métabolisme de phase II). L'éthinylestradiol qui évite la conjugaison au niveau de la paroi intestinale subit un métabolisme de phase I et une conjugaison hépatique (métabolisme de phase II). Les métabolites importants de la phase I sont le 2-OH-éthinyloestradiol et le 2-méthoxy-éthinyloestradiol. Les conjugués de sulfate et de glucuronide de l'ÉE et des métabolites de phase I, qui sont excrétés dans la bile, peuvent subir une circulation entérohépatique.

TOXICOLOGIE

Études portant sur la toxicité aiguë

Des études portant sur la toxicité aiguë de doses uniques ont été menées aussi bien chez les rats que chez les souris, avec le désogestrel en association avec l'éthinylestradiol et le désogestrel seul, afin de déterminer les limites supérieures de la tolérance et d'évaluer les signes de toxicité particuliers. Les composés ont été administrés par voie orale par gavage ou par voie intrapéritonéale sous forme de suspensions aqueuses. La dose de 2 000 mg/kg administrée par voie orale a été d'environ 6×10^5 fois la dose clinique prévue pour l'être humain. La dose administrée par voie intrapéritonéale était de 500 mg/kg. Des groupes de 10 mâles et de 10 femelles ont été testés avec le désogestrel en association avec l'éthinylestradiol, et des groupes de 6 mâles et de 6 femelles avec le désogestrel seul. Les animaux ont été observés pendant sept jours et soumis à une autopsie.

Aucun des animaux testés n'est mort au cours des études portant sur l'administration par voie orale ou péritonéale. Les souris et les rats recevant la dose par voie orale ont présenté des signes temporaires d'une réduction d'activité, une certaine incoordination motrice, une diminution de la consommation de nourriture et d'autres signes non spécifiques associés à la dose élevée de la substance testée. De manière analogue, les souris et les rats recevant leur dose par voie intrapéritonéale ont présenté des signes semblables. Certains signes de sérite (irritation péritonéale localisée) ont été associés aux substances testées.

Ces données ont été conformes à l'information publiée sur d'autres stéroïdes contraceptifs qui indiquent que les stéroïdes présentent un niveau faible de toxicité aiguë à des doses uniques dans des études portant sur des animaux.

Étude portant sur la toxicité à doses multiples

L'objectif des études de toxicité à doses multiples était de déterminer si l'administration chronique par voie orale du désogestrel en association avec l'éthinylestradiol ou du désogestrel seul à des souris, à des rats, à des chiens et à des singes induirait des effets secondaires systémiques réversibles ou irréversibles ou causerait l'apparition de néoplasmes bénins ou malins. Le désogestrel en association avec l'éthinylestradiol a été employé dans un rapport de 2,5 à 1 dans la plupart des études portant sur la toxicité à des doses multiples et sur le pouvoir tumorigène à des doses multiples, et dans un rapport de 5:1 dans le cadre d'études d'une durée de 52 semaines, de 104 semaines et de 3 ans menées chez des chiens et des singes. Les composés testés ont été administrés par voie orale par gavage aux souris et aux rats, par voie orale sous forme de comprimés ou de capsules aux chiens, et par voie orale sous forme de boisson gazeuse ou par sonde nasogastrique aux singes.

Le protocole de chacune de ces études a été typique de celui utilisé pour les tests de toxicité à doses multiples en général. Les doses ont été des multiples de celles administrées à l'être humain et habituellement calculées pour équivaloir à 2, à 20 et à 200 fois les concentrations administrées à l'être humain dans la plupart des études portant sur des doses multiples et sur le pouvoir

tumorigène menées chez la souris, le rat et le chien. Dans des études plus courtes, la durée du traitement a été de 26 ou de 52 semaines, comportant une période de récupération de 4 à 13 semaines incorporée au plan de l'étude. Dans les études de 52 semaines, de 104 semaines et de 3 ans portant sur des chiens et des singes, les concentrations équivalaient à 1, à 10, à 25 fois d'une part, et d'autre part à 2, à 10 et à 50 fois la dose humaine respectivement.

Le tableau suivant indique la durée de l'étude, les espèces et les composés testés :

Études portant sur la toxicité à des doses multiples				
Durée	Espèces	Médicaments	Posologie (mg/kg)	n
52 semaines	rats, chiens	DSG + ÉE [†]	0,005 + 0,002 (a) 0,05 + 0,02 0,5 + 0,2	70, 14
	chiens	DSG + ÉE	0,003 + 0,0006 (b) 0,03 + 0,006 0,075 + 0,015	20
	singes	DSG + ÉE	0,006 + 0,0012 (c) 0,03 + 0,006 0,15 + 0,03	20
80 semaines	souris	DSG + ÉE	voir (a)	112
104 semaines	rats	DSG + ÉE	voir (a)	110
	chiens	DSG + ÉE	voir (b)	20
	singes	DSG + ÉE	voir (c)	20
3 ans	chiens	DSG + ÉE	voir (b)	20
	singes	DSG + ÉE	voir (c)	20
26 semaines	rats, chiens	DSG	0,00625 0,0625 0,625	64, 14
52 semaines	rats, chiens	DSG	0,005 (d) 0,05 0,5	60, 12
81 semaines	souris	DSG	voir (d)	112
104 semaines	rats	DSG	voir (d)	110

[†] DSG : désogestrel, ÉE : éthinylestradiol

L'étude d'une durée de 52 semaines portant sur l'effet du désogestrel en association avec l'éthinylestradiol chez le rat n'a pas révélé de mortalité directement associée au traitement. Les signes cliniques du traitement comprenaient l'alopecie et une réduction de la taille des testicules, principalement chez les animaux recevant des doses élevées, signes qui se sont révélés réversibles après la suspension du traitement. Un ralentissement du gain pondéral ou une réduction de la consommation de nourriture ont été présents chez les animaux des deux sexes recevant les doses intermédiaire et élevée. On a observé des modifications du temps de céphaline activé, du taux d'hémoglobine et d'hématocrite ainsi qu'une baisse du nombre de granulocytes neutrophiles et de leucocytes. On sait que ces changements surviennent dans ce type d'étude et qu'ils sont réversibles après la suspension du traitement. On n'a pas observé de changements inhabituels dans la chimie du sang ni à l'examen des urines. La teneur plus faible de l'urine des mâles en protéine, en fonction de la dose, peut être attribuée à l'atrophie des organes sexuels secondaires.

Les changements du poids des organes ont été en harmonie avec ceux notés avec les autres associations de contraceptifs administrés par voie orale. Le poids du foie s'est vu accru aux 26^e et 52^e semaines principalement chez les animaux recevant des doses intermédiaires et élevées : testicules, épидидymes, prostate, vésicules séminales, ovaires, utérus, glandes surrénales et pituitaire ont également été touchés par le traitement.

Les changements de tissus visibles au microscope ont été les suivants : vacuolisation hépatocytaire et foyers occasionnels d'hyperplasie hépatocellulaire, notamment chez les animaux recevant des doses élevées; augmentation associée à la dose de pigment jaunâtre dans l'épithélium des tubules corticaux du rein et augmentation des concrétions minérales chez les mâles recevant des doses élevées; atrophie des testicules, des épидидymes, de la prostate et des vésicules séminales; réduction ou absence de corps jaune dans les ovaires; hyalinisation ou hyperplasie de l'endomètre utérin; augmentation de la kératinisation du vagin chez les femelles recevant des doses élevées; hypertrophie et hyperplasie du cortex surrénalien avec télangiectasies sinusoïdales; hypertrophie et hyperplasie du lobe antérieur de la glande pituitaire, notamment à la 52^e semaine chez les animaux recevant des doses élevées.

La période de retrait du c.o. d'une durée de huit semaines utilisée dans cette étude a entraîné une inversion partielle des changements survenus précédemment. Toutes ces manifestations seraient probablement revenues à la normale si la période de retrait avait été plus longue. On a observé une augmentation de l'incidence des néoplasmes mammaires bénins dans tous les groupes traités.

L'étude d'une durée de 52 semaines chez les chiens a été menée avec du désogestrel en association avec de l'éthinylestradiol administrés par voie orale dans un rapport de 2,5 à 1. Trois décès attribuables à des doses élevées sont survenus pendant l'étude. Deux femelles sont mortes et une autre a été sacrifiée *in extremis*. À l'origine de ces décès ou de cette morbidité, on trouve une péritonite secondaire à une perforation du pyomètre. Les signes cliniques comprenaient un épaissement de la peau et des plis accompagné d'alopécie, l'interruption du cycle œstral avec enflure des organes génitaux externes chez la femelle, des pertes vaginales chez les femelles recevant les doses élevées, une gaine pénienne tombante chez les mâles avec réduction de la taille des testicules, hypertrophie et/ou sécrétion des tissus mammaires chez les femelles et 2 nodules transitoires (dont un à la dose intermédiaire), 1 nodule transitoire et 1 nodule persistant (dont un à la dose élevée) de la glande mammaire. Le nodule persistant était une région d'hyperplasie.

Les modifications de certains paramètres hématologiques, de la coagulation, de la chimie du sang et de l'analyse des urines n'ont été ni inhabituelles ni imprévisibles pour ce type de composé. Des modifications intéressant le poids ou les caractéristiques histomorphologiques ont été notées dans les organes sexuels primaires et secondaires et dans le foie, notamment chez les animaux recevant des doses élevées. Toutes ces modifications ont été associées aux attributs hormonaux du produit.

L'étude portant sur la toxicité à des doses multiples a été menée chez des singes recevant du désogestrel en association à de l'éthinylestradiol dans un rapport de 5 à 1 pendant 21 jours, suivis d'une période de sept jours sans médicament. Les données recueillies sur une période de douze mois n'ont rien indiqué d'inhabituel sur les plans clinique, clinicopathologique ni

histomorphologique. Des changements typiques de l'administration d'hormones sont survenus, comme la régression du corps jaune, des glandes mammaires sécrétoires, une augmentation de la glaire cervicale, une diminution de l'épaisseur de l'endomètre avec changements au niveau sécrétoire, une diminution associée à la dose de l'épaisseur de l'épithélium vaginal et une augmentation du poids de la glande pituitaire.

Des études multidoses menées chez le rat et le chien portant sur le désogestrel administré seul ont révélé moins de modifications des organes sexuels primaires et secondaires et d'autres tissus périphériques sensibles aux hormones.

Chez les rats, l'absence d'éthinylestradiol dans le composé testé a entraîné des changements d'ordre progestatif observés à la 26^e et à la 52^e semaine, comme des changements sécrétoires de l'endomètre utérin, un changement dans les sécrétions de mucus par les cellules épithéliales du vagin, une hyperplasie glandulaire légère des glandes mammaires et une réduction du poids de la glande pituitaire. Dans la portion de l'étude durant 52 semaines, un petit nombre de néoplasmes bénins ou malins ont été observés, mais on n'a pas établi de lien de cause à effet avec le composé testé.

La toxicité du désogestrel administré seul à des doses multiples à des chiens n'a pas provoqué de changements inhabituels ni imprévisibles à la 26^e semaine. Le poids du foie chez les animaux recevant des doses élevées a augmenté, mais ce phénomène s'explique principalement par l'augmentation de l'entreposage du glycogène, un effet progestatif. L'utérus a augmenté de taille et de poids à cause de la stimulation hormonale de l'endomètre, et les ovaires présentaient un manque de follicules mûrs et une absence de corps jaune. Le poids de la prostate a été légèrement réduit chez les mâles recevant les doses élevées. Le développement lobulaire des glandes mammaires a augmenté chez les femelles recevant les doses intermédiaire et élevée.

Le segment de l'étude d'une durée de 52 semaines menée chez le chien portant sur le désogestrel administré seul a révélé des changements semblables à ceux observés à la 26^e semaine; toutefois, de petits nodules mammaires occasionnels (de 5 mm ou moins) ont été présents chez 1 témoin (T), un animal recevant la faible dose (FD), 1 animal recevant la dose intermédiaire (DI) et 4 recevant la dose élevée (DÉ). Ces nodules ont disparu chez l'animal témoin et deux des animaux recevant les doses élevées. On a constaté que les autres nodules n'étaient pas néoplasiques et qu'ils se sont révélés être des petits ganglions superficiels ou des vaisseaux lymphatiques dilatés. À la 52^e semaine, la stimulation utérine avait augmenté mais n'a entraîné la mort d'aucun animal.

Quatre études portant sur la toxicité à des doses multiples pendant une période allant jusqu'à deux ans ont été menées chez des rats, des chiens et des singes. Le désogestrel en association avec l'éthinylestradiol a été étudié chez les rats, les singes et les chiens, alors que le désogestrel seul a été étudié chez les rats.

Chez les rats, on n'a pas noté de signes de réaction néoplasique lorsque le désogestrel a été administré seul; toutefois, les signes de néoplasmes mammaires bénins ont été manifestes dans tous les groupes traités par le désogestrel en association avec l'éthinylestradiol. Les autres changements cliniques, clinicopathologiques et histopathologiques ont été attribuables aux influences hormonales du désogestrel seul ou de son association avec l'éthinylestradiol.

L'étude d'une durée de deux ans menée sur des chiens a utilisé un rapport désogestrel-éthinyloestradiol de 5 à 1. Le composé testé a été administré à 1, à 10 et à 25 fois la dose administrée à l'être humain pendant 21 jours, avec une période de sept jours sans médicament. On a observé les faits suivants : suppression du cycle œstral chez les animaux recevant les doses intermédiaire et élevée, une incidence accrue de développement des glandes mammaires et d'activité sécrétoire semblable à celles observées dans la phase métœstrus du cycle; diminution de la phosphatase alcaline chez les chiens recevant la dose élevée et foyer unique d'hyperplasie épithéliale canalaire chez un chien recevant la dose faible. On n'a pas noté d'effet tumorigène.

L'étude d'une durée de deux ans portant sur le désogestrel en association avec l'éthinyloestradiol menée chez des singes a révélé des manifestations prévisibles de changements opérés par les hormones. Chez les animaux recevant la dose élevée, les activités menstruelle et ovarienne ont été réduites. Chez les animaux recevant les doses intermédiaire et élevée, l'activité sécrétoire des glandes mammaires a connu une augmentation liée à la dose administrée. Les autres changements associés aux hormones ont été une augmentation du fibrinogène et du temps de céphaline activé; une diminution du temps de céphaline, une réduction de la phosphatase alcaline; une augmentation des concentrations de triglycérides et de cholestérol et une diminution de l'albumine chez les animaux recevant les doses intermédiaire et élevée; l'endomètre qui était stimulé (DI et DÉ) ou manquait d'activité (chez certains des animaux recevant la dose élevée); une augmentation des acidophiles et une diminution des basophiles de la glande pituitaire des animaux recevant les doses intermédiaire et élevée. Toutes ces observations coïncident avec les effets stéroïdiens des contraceptifs notés chez le singe.

Des études portant sur le pouvoir tumorigène ont été menées chez des souris (80 à 81 mois) et chez des rats (2 ans) à l'aide du désogestrel en association avec l'éthinyloestradiol ou du désogestrel administré seul, respectivement. Le désogestrel en association avec l'éthinyloestradiol chez la souris a entraîné des taux de mortalité plus élevés; cet état de fait était attribuable principalement à l'augmentation de la fréquence des tumeurs pituitaires chez les souris traitées, notamment chez les animaux recevant la dose élevée. On a noté d'autres modifications, celles-ci non néoplasiques, lesquelles se situaient à l'intérieur des limites prévues pour un composé de ce type. Le désogestrel administré seul aux souris n'a pas considérablement influé sur le taux de mortalité et n'a pas eu d'influence sur le pouvoir tumorigène.

Le désogestrel en association avec l'éthinyloestradiol administré au rat a entraîné une légère hausse de la mortalité à la dose élevée et a contribué à une augmentation dépendante de la dose du nombre de néoplasmes hypophysaires et mammaires; cette augmentation peut s'attribuer en grande mesure à la composante éthinyloestradiol.

Le désogestrel administré seul au rat n'a pas eu d'influence sur la mortalité et a peut-être été responsable d'une légère baisse. La fréquence des tumeurs mammaires et hypophysaires a été légèrement abaissée à la dose élevée. Cette observation contraste avec celles d'une étude sur des rats d'une durée de 104 semaines portant sur le désogestrel et l'éthinyloestradiol, dans laquelle on a estimé que les différences notées s'expliquaient par l'élément éthinyloestradiol.

Des études d'une durée de trois années portant sur le désogestrel en association avec l'éthinylestradiol ont été menées chez des chiens beagle et des singes rhésus, avec une autopsie intérimaire à un an et à deux ans chez les singes et à deux ans chez les chiens. On n'a pas relevé de réaction tumorigène. Les glandes mammaires des chiennes présentaient un développement lobulo-alvéolaire accompagné de changements sécrétoires limités, soit donc un effet hormonal prévisible. D'autres modifications au niveau des tissus, telles que décrites dans un rapport intérimaire à deux ans, et limitées aux organes sexuels primaires et secondaires, ont été associées aux activités hormonales de l'association œstro-progestative administrée par voie orale.

L'étude menée sur les singes pendant trois ans, avec des autopsies à la première et à la deuxième année, n'a pas révélé d'effet tumorigène. Les modifications observées à la suite de l'autopsie pratiquée après deux ans étaient typiques des activités hormonales de l'association œstro-progestative et comprenaient des effets sur le cycle menstruel, la glaire cervicale et la morphologie endométriale.

Études de la toxicité pour l'appareil reproducteur

Les études non cliniques portant sur la toxicité pour l'appareil reproducteur comprenaient 11 études menées chez des rats et deux études menées chez des lapins. On a testé le désogestrel, aussi bien seul qu'en association avec l'éthinylestradiol. Ces études ont été menées afin de déterminer quel effet, le cas échéant, la substance testée pourrait avoir sur le processus reproducteur, dont le rendement sur le plan de la fécondité et de la reproduction, le pouvoir tératogène et la toxicité pour l'embryon, ainsi que les effets périnataux et postnatals sur la descendance.

Quatre études de segment I portant sur la toxicité pour l'appareil reproducteur ont été menées chez les rats : une étude avec le désogestrel en association avec l'éthinylestradiol et trois études avec le désogestrel seul. L'étude portant sur le désogestrel en association avec l'éthinylestradiol, menée avec des doses de 0,5 mg de désogestrel en association avec 0,2 mg d'éthinylestradiol par kilogramme de poids par jour, ont démontré que le composé testé n'avait pas d'effet indésirable sur l'accouplement et le taux de grossesse chez les femelles de la génération F₀ ni sur le nombre, les caractéristiques anatomiques, le développement et le taux de fécondité de la progéniture.

Le désogestrel a été étudié seul chez des rats Sprague Dawley et CFY. Une autre étude sur des rats Sprague Dawley a été menée après que la microphthalmie eût augmenté au sein de la progéniture des rats CFY des mères traitées par le désogestrel. Aucune augmentation de la microphthalmie n'a été observée dans la seconde étude sur des rats Sprague Dawley. Par conséquent, on a cru que la tare était associée à la souche étudiée. Dans les trois études, l'effet contraceptif du désogestrel a pu être inversé. Le traitement par des doses assurant la contraception ou inférieures à celles-ci n'a pas causé d'effets graves sur les mères et leur descendance.

Une étude portant sur la fécondité et la toxicité pour l'embryon résultant de l'emploi du désogestrel en association avec l'éthinylestradiol à des concentrations causant la stérilité totale, la stérilité partielle et aucune stérilité a été menée chez des rats. L'administration quotidienne ininterrompue de désogestrel en association avec l'éthinylestradiol à des doses inférieures à celles

qui assurent la contraception avant et pendant la gestation a réduit le nombre de petits mais n'a pas eu d'effet sur la qualité de la génération F₁.

Des études de segment II, conduites de manière classique, portant sur la toxicité pour l'embryon, prévoyant l'administration de la ou des substances uniquement pendant la gestation et l'organogenèse, ont été menées chez le rat et chez le lapin. Au total, cinq études portant sur la toxicité pour l'embryon ont été menées, dont trois avec le désogestrel administré seul, et deux avec le désogestrel en association avec l'éthinylestradiol.

Le désogestrel en association avec l'éthinylestradiol testé à des doses élevées chez des rats et des lapins a causé une toxicité pour la mère et une létalité pour l'embryon; toutefois, à des doses plus faibles, il n'a pas provoqué de réactions indésirables chez la mère, ni d'effet notable sur le déroulement de la gestation, la mortalité de l'embryon ni sur la morphologie du fœtus.

Le désogestrel administré seul a été testé chez des rats Sprague Dawley et CFY ainsi que chez des lapins. Des doses élevées de désogestrel ont causé de la toxicité pour la mère (2 à 8 mg/kg) chez les rats, tandis que des doses de 2 à 4 mg/kg ont provoqué l'avortement chez les lapins. Des doses plus faibles administrées à des rats et à des lapins n'ont pas causé d'effet notable sur la gestation, sur la mortalité de l'embryon ni sur la morphologie du fœtus.

Les effets du désogestrel seul, lorsque administré vers la fin de la gestation, ont été évalués chez le rat. Des doses atteignant 4 mg/kg/j données entre les jours 14 et 20 n'ont causé ni masculinisation des fœtus femelles ni féminisation des fœtus mâles.

Des études de segment III, visant à évaluer les effets possibles sur le développement périnatal ou postnatal, attribuables au passage du médicament dans le lait, ont été menées avec le désogestrel, administré seul ou en association avec l'éthinylestradiol. Le désogestrel en association avec l'éthinylestradiol a causé une réduction de la consommation de nourriture chez les mères recevant une dose intermédiaire et élevée. Le retard de croissance chez les petits a persisté jusqu'au sevrage dans le groupe recevant la dose élevée, mais on n'a pas observé d'effet sur le développement physique ni avant ni après le sevrage. La fécondité de la progéniture de la génération F₁ n'a pas été altérée. Le désogestrel seul n'a pas eu d'effets sur les mères traitées, sur le gain pondéral des petits ni sur leur développement physique. La fécondité des animaux traités de la génération F₁ a été comparable à celle des femelles témoins de la génération F₁.

Études portant sur la mutagénicité

Le test Ames et le test du micronoyau du rat ont été effectués après administration du désogestrel seul ou en association avec l'éthinylestradiol. Les deux études ont démontré que ni le désogestrel seul ni le désogestrel en association avec l'éthinylestradiol n'exerce d'effet mutagène.

ÉTUDES CLINIQUES

Une expérience clinique poussée, s'appuyant sur plus de 125 000 cycles cités dans les publications seules, corrobore l'efficacité des comprimés ORTHO-CEPT® (désogestrel et éthinylestradiol).

NOMBRE D'ÉTUDES, NOMBRE DE SUJETS EXPOSÉS, EXPOSITION MINIMALE ESTIMÉE ET NOMBRE DE GROSSESSES SELON LA TAILLE DE L'ÉTUDE [10/137; 121/128]

TAILLE DE L'ÉTUDE	NOMBRE D'ÉTUDES	NOMBRE DE SUJETS	NOMBRE MINIMAL D'EXPOSITIONS (CYCLES) ^a	NOMBRE TOTAL DE GROSSESSES
> 500	6	53 773	106 399	5
201 à 500	8	2 514	11 380	2
101 à 200	4	437	689	0
51 à 100	9	704	2 174	1
26 à 50	27	970	1 762	0
1 à 25	80	1 058	2 804	0
Total	134	59 456	125 208	8

^a Pour les besoins de l'évaluation de l'étendue de l'exposition, on part du principe que les abandons ont été uniformément répartis sur l'intervalle d'observation (si 60 sujets abandonnaient en six mois, on présumait que dix sujets suspendaient le traitement tous les mois). Plusieurs études ont fourni des données inadéquates sur le nombre de femmes qui se sont présentées aux consultations subséquentes. Par conséquent, le nombre réel de cycles est sans doute considérablement plus élevé.

De plus, plusieurs études bien contrôlées ont été conçues pour déterminer l'efficacité et l'innocuité des comprimés ORTHO-CEPT®. Une de ces études a impliqué 1 195 femmes ayant complété 11 426 cycles.

(a) Indice de Pearl

L'indice de Pearl observé chez les utilisatrices des comprimés ORTHO-CEPT® se compare avantageusement aux résultats des autres contraceptifs oraux à faible dose. Neuf femmes participant à cette étude sont devenues enceintes. Des défaillances attribuables à l'utilisatrice ont expliqué toutes ces grossesses. Par conséquent, l'indice de Pearl pour ces échecs est de 0,00.

N	CYCLES	INDICE DE PEARL	
		MÉTHODE	TOTAL
1 195	11 656	0,00	0,92

(b) Évaluation des tables de fécondité

Le taux de grossesse annuel cumulatif selon les tables de fécondité est estimé à 1,0/100 années-femmes.

CYCLE	NOMBRE DE FEMMES	NBRE DE GROSSESSES	TAUX DE GROSSESSE CUMULÉ / 100 FEMMES
3	1 037	4	0,39
6	904	4	0,82
9	734	0	0,82
12	525	1	1,00
15	307	0	1,00
18	139	0	1,00
23	9	0	1,00

(c) Contrôle du cycle

Durant l'étude, 18 sujets (1,5 %) ont suspendu la prise du contraceptif en raison de problèmes d'ordre menstruel. L'absence de saignements de retrait est survenue dans 1,7 % des cycles, tandis que les saignements intermenstruels sont survenus dans 8,0 % du nombre total de cycles. L'absence de saignement de retrait et les saignements intermenstruels sont survenus plus fréquemment pendant les premiers cycles de prise que pendant les cycles subséquents. Les taches ont été plus fréquentes que les saignements intermenstruels (5,6 % contre 2,5 % des cycles).

**INCIDENCE PAR CYCLE DES SAIGNEMENTS INTERMENSTRUELS
ET DE L'ABSENCE DE SAIGNEMENT DE RETRAIT**

Cycle	DÉBUTANTES			FEMMES AYANT CHANGÉ DE C.O.		
	N	SI (%)	ASR (%)	N	SI (%)	ASR (%)
1	467	19,3	3,4	578	12,3	3,1
2	446	8,1	1,4	561	10,7	1,8
3	420	9,3	2,6	532	10,3	2,3
6	350	8,6	0,6	479	6,9	1,2
12	164	6,7	3,7	276	6,5	0,4

- « Saignement intermenstruel » (SI) a été défini comme tout saignement et/ou tacheture ayant commencé dans l'intervalle de prise de la pilule qui n'était ni un saignement de retrait précoce ni un saignement de retrait poursuivi
- « Absence de saignement de retrait » (ASR) a été définie comme absence de saignement et/ou d'épisode de tacheture qui a commencé ou s'est poursuivi pendant l'intervalle sans pilule

**INCIDENCE PAR CYCLE DES SAIGNEMENTS INTERMENSTRUELS CONTINUS
ET DES TACHETURES**

Cycle	DÉBUTANTES			FEMMES AYANT CHANGÉ DE C.O.		
	N	SIC (%)	TA (%)	N	SIC (%)	TA (%)
1	467	1,5	17,8	578	1,4	11,1
2	446	2,2	5,8	561	3,4	7,5
3	420	4,0	5,5	532	3,2	7,5
6	350	3,4	5,4	479	2,5	4,6
12	164	2,4	4,3	276	2,2	4,7

- « Saignement intermenstruel continu » (SIC) a été défini comme tout épisode de saignement continu survenu pendant l'intervalle de prise de pilule qui n'était ni un saignement de retrait précoce ni un saignement de retrait poursuivi
- « Tacheture » (TA) a été définie comme tout épisode de tacheture survenu pendant l'intervalle de prise de pilule qui n'était ni un saignement de retrait précoce ni un saignement de retrait poursuivi

Les résultats indiquent qu'habituellement, le contrôle du cycle par les comprimés ORTHO-CEPT® est excellent, entraînant très peu d'abandons en raison de saignements irréguliers ou de l'absence de saignement de retrait. Ces résultats sont très semblables à ceux obtenus avec d'autres contraceptifs oraux.

(d) Tolérance

Quatre-vingt-six pour cent des 1 195 sujets ont signalé une manifestation indésirable ou davantage. La majorité de ces manifestations (64 %) ont été considérées (par les investigateurs) sans relation avec la prise des comprimés ORTHO-CEPT®. Parmi la population totale, environ 12 % des sujets ont suspendu la prise du contraceptif à cause de manifestations indésirables.

**ÉVALUATION GLOBALE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES INDÉSIRABLES (MCI)
GROUPE DE TOUTES LES FEMMES TRAITÉES**

CATÉGORIE DE MANIFESTATION CLINIQUE INDÉSIRABLE	DÉBUTANTES		FEMMES AYANT CHANGÉ DE C.O.		TOTAL	
	N	(%) ^a	N	(%)	N	(%)
Nombre total de femmes inscrites	549	(100,0)	645	(100,0)	1 194 ^b	(100,0)
Femmes présentant une MCI	458	(83,4)	569	(88,2)	1 027	(86,0)
Femmes présentant une MCI grave	20	(3,6)	18	(2,7)	38	(3,1)
Femmes présentant des MCI favorisant l'abandon ^c	76	(13,8)	70	(10,9)	146	(12,2)

Femmes présentant une MCI peut-être, probablement ou certainement associée au c.o.	197	(35,8)	236	(36,5)	433	(36,2)
--	-----	--------	-----	--------	-----	--------

^a Pourcentage du nombre total de femmes admises.

^b Chez l'un des sujets, le statut de la femme n'a pu être déterminé, à savoir si elle était débutante ou si elle avait déjà pris un c.o.

^c Au total, 145 femmes ont donné une MCI comme raison principale de l'interruption du traitement.

À l'exception des manifestations indésirables associées à la menstruation, aucun changement important dans la fréquence des manifestations indésirables n'a été observé avec le temps. Aucune manifestation indésirable associée au médicament n'a été observée pendant l'examen physique général ou pelvien. L'examen des seins a montré une réduction de la présence de nodules. Aucun changement de l'indice de la masse corporelle ni de la tension artérielle n'a été observé. La distribution initiale des anomalies de la cytologie du col de l'utérus a été comparable à celle de la dernière visite. Aucune femme n'a vu apparaître des résultats anormaux cliniquement significatifs dans les examens de laboratoire routiniers qui auraient mené à l'abandon précoce ou à l'hospitalisation.

Des examens ophtalmologiques détaillés, y compris la biomicroscopie oculaire, ont été effectués au début de l'expérience et 12 cycles plus tard dans un sous-groupe de 28 femmes bien portantes. On n'a pu constater aucune diminution de l'acuité visuelle chez ces femmes. Un examen ophtalmologique complet n'a pas permis d'identifier de changements associés aux comprimés ORTHO-CEPT®.

**PRÉVALENCE DES EFFETS SECONDAIRES LES PLUS FRÉQUENTS^a AU FIL DES CYCLES
INCIDENCE PENDANT L'ÉTUDE AVEC N = 1 195 AU TOTAL (POURCENTAGE)**

Appareil ou système organique	Numéro du cycle						
	1	2	3	6	12	18	21
	Nombre de femmes par cycle						
	1 095	1 064	1 001	863	465	115	30
Organisme dans son ensemble							
Douleur abdominale	115 (10,5)	71 (6,7)	58 (5,8)	42 (4,9)	20 (4,3)	4 (3,5)	1 (3,3)
Asthénie	27 (2,5)	18 (1,7)	11 (1,1)	11 (1,3)	2 (0,4)	1 (0,9)	1 (3,3)
Malaise	26 (2,4)	13 (1,2)	10 (1,0)	6 (0,7)	4 (0,9)	2 (1,7)	0 (0,0)
Appareil digestif							
Diarrhée	40 (3,6)	29 (2,7)	23 (2,3)	26 (3,0)	3 (0,6)	2 (1,7)	0 (0,0)
Dyspepsie	13 (1,2)	12 (1,1)	9 (0,9)	10 (1,2)	5 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nausée	99 (9,0)	66 (6,2)	55 (5,5)	26 (3,0)	8 (1,7)	3 (2,6)	0 (0,0)
Vomissements	25 (2,3)	22 (2,1)	21 (2,1)	16 (1,8)	4 (0,9)	0 (0,0)	1 (3,3)
Appareil musculo-squelettique							
Douleur au dos	78 (7,1)	47 (4,4)	30 (3,0)	27 (3,1)	14 (3,0)	3 (2,6)	1 (3,3)
Système nerveux ou symptômes observables en psychiatrie							
Dépression	25 (2,3)	20 (1,9)	18 (1,8)	10 (1,2)	4 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Vertiges	18 (1,6)	16 (1,5)	8 (0,8)	18 (2,1)	3 (0,6)	1 (0,9)	0 (0,0)
Céphalées	389 (35,5)	286 (26,9)	220 (22,0)	191 (22,1)	87 (18,7)	19 (16,5)	5 (16,7)
Migraine	21 (1,9)	23 (2,2)	13 (1,3)	11 (1,3)	3 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Appareil respiratoire							
Rhinite allergique	9 (0,8)	11 (1,0)	13 (1,3)	9 (1,0)	12 (2,6)	1 (0,9)	0 (0,0)
Toux	26 (2,4)	17 (1,6)	17 (1,7)	16 (1,8)	5 (1,1)	2 (1,7)	0 (0,0)
Grippe	25 (2,3)	27 (2,5)	11 (1,1)	11 (1,3)	4 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Pharyngite	65 (5,9)	45 (4,2)	42 (4,2)	27 (3,1)	11 (2,4)	5 (4,4)	0 (0,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	93 (8,5)	86 (8,1)	63 (6,3)	52 (6,0)	20 (4,3)	7 (6,1)	1 (3,3)
Appareil génito-urinaire							
Douleurs aux seins	75 (6,8)	55 (5,2)	51 (5,1)	15 (1,7)	4 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Dysménorrhée	323 (29,5)	155 (14,6)	121 (12,1)	88 (10,2)	49 (10,5)	8 (7,0)	5 (16,7)
Candidose vaginale	11 (1,0)	12 (1,1)	7 (0,7)	14 (1,6)	9 (1,9)	3 (2,6)	0 (0,0)
Cystite	9 (0,8)	11 (1,0)	7 (0,7)	5 (0,6)	4 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)

^a Manifestations indésirables signalées par > 5 % des femmes.

(e) Métabolisme des lipides

L'existence d'une relation de cause à effet entre l'insuffisance coronarienne et des profils défavorables des lipides ou des lipoprotéines plasmatiques, notamment un indice LDL/HDL élevé, est maintenant généralement admise sur la base de preuves épidémiologiques, biochimiques et autres. On a également démontré que les androgènes ont une influence défavorable sur le rapport entre les lipides et les lipoprotéines, tandis que les œstrogènes exercent un effet bienfaisant, notamment en augmentant les HDL₂ et, dans une moindre mesure, en réduisant les concentrations de LDL. Les grands effets indésirables ou néfastes sur l'action bienfaisante de l'œstrogène sont par conséquent d'importance fondamentale dans la prise prolongée de tout médicament.

Les comprimés ORTHO-CEPT[®] ont augmenté les concentrations de cholestérol HDL et réduit ceux du cholestérol LDL mais sont demeurés sans effet sur l'HDL₂ et l'Apo B. Ainsi, on n'a observé aucun effet notable sur l'indice HDL₂/cholestérol LDL. Comme tous les autres contraceptifs oraux, les comprimés ORTHO-CEPT[®] peuvent être associés à une augmentation des concentrations plasmatiques de triglycérides.

**NOMBRE D'ÉTUDES DÉMONTRANT UN EFFET PARTICULIER SUR
LE MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES APRÈS 2 À 4 MOIS D'EMPLOI**

		Comprimés ORTHO-CEPT [®]
Cholestérol total	Aucun changement	12
	Augmentation	0
Triglycérides	Aucun changement	4
	Augmentation	5
Cholestérol LDL	Aucun changement	5
	Augmentation	0
Cholestérol HDL	Diminution	0
	Aucun changement	5
	Augmentation	7

RÉFÉRENCES

1. Back DJ, Grimmer SFM, Shenoy N, Orme ML. "Plasma concentrations of 3-keto-DSG after oral administration of DSG and intravenous administration of 3-keto-DSG". *Contraception* 1987;35:619-626.
2. Asherson RA, Cervera R, Font J. Multiorgan thrombotic disorders in systemic lupus erythematosus: a common link? *Lupus* 1992;1(4):199-203.
3. Kwaan HC, Soff GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997;34(2):81-9.
4. Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994;3(4):436-45.
5. Stewart CL, Tina LU. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Rev* 1993;14(6):218-24.
6. Koenigs KP, McPhedran P, Spiro HM. Thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1987;9(6):627-31.
7. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sickle Cell Disease. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 243-6.
8. Adams HP, Biller J. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1996. p. 1014-9.
9. Carlone JP, Keen PD. Oral contraceptive use in women with chronic medical conditions. *Nurse Pract* 1989;14(9):9-10, 12-13, 16.
10. Gross U, Honcamp M, Daume E, Frank M, Dusterberg B, Doss MO. Hormonal oral contraceptives, urinary porphyrin excretion and porphyrias. *Horm Metab Res* 1995;27(8):379-83.
11. Petri M, Robinson C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(5):797-803.
12. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Hemolytic uremic syndrome. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 211-8.

13. Galimberti D. Chorea induced by the use of oral contraceptives. Report of a case and review of the literature. *Ital J Neurol Sci* 1987;8(4):383-6.
14. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sydenham's chorea. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 415-9.
15. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Herpes gestationis. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 367-70.
16. Morgan JK. Herpes gestationis influenced by an oral contraceptive. *Br J Dermatol* 1968;80(7):456-8.
17. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Otosclerosis. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 387-91.
18. Heikkila M, Haukkamaa M, Luukkainen T, Levonorgestrel in milk and plasma of breastfeeding women with a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1982; 25(1):41-9.
19. Nilsson S, Nygren KG, Johansson ED, Ethinyl estradiol in human milk and plasma after oral administration. *Contraception* 1978; 17(2):131-9.
20. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva: World Health Organization, Reproductive Health and Research; 2004: 1-176.
21. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1994;140(3):268-78.
22. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37(5):668-73.
23. Logan RF, Kay CR. Oral contraception, smoking and inflammatory bowel disease--findings in the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. *Int J Epidemiol* 1989;18(1):105-7.
24. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of oral contraceptive use on reoperation following surgery for Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992;37(9):1377-82.
25. Vessey M, Jewell D, Smith A, Yeates D, McPherson K. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292(6528):1101-3.

26. Binkley KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(3):546-50.
27. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114(4):294-8.
28. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161(20):2417-29.
29. Bergink EW, Kloosterboer HJ, Lund L, Nummi S. "Effects of levonorgestrel and desogestrel in low-dose oral contraceptive combinations on serum lipids, apolipoproteins a-1 and b and glycosylated proteins". *Contraception* 1984;30:61-72.
30. Bergink W, Assendorp R, Kloosterboer L. "Serum pharmacokinetics of orally administered desogestrel and binding of contraceptive progestogens to sex hormone-binding globulin". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990;163:2132-2137.
31. Burkman RT. "Lipid metabolism effects with desogestrel-containing oral contraceptive". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993;168:1033-1040.
32. Christensen J, Petrenaite V, Atterman J *et al.* Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007;48(3):484-489.
33. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *CNS Drugs* 2002;16(40):263-373.
34. Cullberg G, Samsioe GA, Andersen RF *et al.* "Two oral contraceptives, efficacy, serum proteins, and lipid metabolism. A comparative multicentre study on a triphasic and a fixed dose combination". *Contraception* 1982;26:229-243.
35. Cullberg G, Dovre PA, Lindstedt G, Steffensen K. "On the use of plasma proteins as indicators of the metabolic effects of combined oral contraceptives". *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1982;(Suppl 111):47-54.
36. Directives de la Direction des médicaments, « Directives sur le mode d'emploi des contraceptifs oraux à base d'œstrogène et de progestatif ». 1993.
37. Gaspard UJ, Romus MA, Gillain D, Duvivier J, Demey-Ponsart E, Franchimont P. "Plasma hormone levels in women receiving new oral contraceptives containing ethinyl estradiol plus levonorgestrel or desogestrel". *Contraception* 1983;27:577-590.

38. Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B, Anyaoku V, Devenport M, Wynn V. "The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism". *New Engl. J. Med.* 1990;323:1375-1381.
39. Holdich T, Whiteman P, Orme M *et al.* Effect of lamotrigine on the pharmacology of the combined oral contraceptive pill. *Epilepsia* 1991;32(1):96.
40. Jung-Hoffmann C, Heidt F, Kuhl H. "Effect of two oral contraceptives containing 30 mcg ethinyl estradiol and 75 mcg gestodene or 150 mcg desogestrel upon various hormonal parameters". *Contraception* 1988;38:593-603.
41. Karjalainen M, Neovonen P, Backman J. In vitro inhibition of CYP1A2 by model inhibitors, anti-inflammatory analgesics and female sex steroids: predictability of in vivo interactions. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2008; 103:157-165.
42. Kloosterboer HJ, Vonk-Noordegraff CA, Turpijn EW. "Selectivity in progesterone and androgen receptor binding of progestogens used in oral contraceptives". *Contraception* 1988;38:325-332.
43. Kloosterboer HJ, Wayjen RGA van, Ende A van den. "Comparative effects of monophasic desogestrel plus ethinyloestradiol and triphasic levonorgestrel plus ethinyloestradiol on lipid metabolism". *Contraception* 1986;34:135-144.
44. Korhonen T, Turpeinen M, Tolonen A, Laine K, Pelkonen O. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro biotransformation of lynestrenol and norethindrone. *J. of Steroid Biochem. & Mol. Biology* 110(2008):56-66.
45. Kuhl H, Gahn G, Romberg G, Althoff PH, Taubert HD. "A randomized cross-over comparison of two low-dose oral contraceptives upon hormonal and metabolic serum parameters; II. Effects upon thyroid function, gastrin, STH and glucose tolerance". *Contraception* 1985;32:97-107.
46. Kuhl H, Jung-Hoffman C, Heidt F, "Serum levels of 3-keto-DSG and SHBG during 12 cycles of treatment with 30 mcg ethinyl estradiol and 150 mcg DSG". *Contraception* 1988;38:381-390.
47. Laine K, Yasar U, Widen J, Tybring G. A screening study on the liability of eight different female sex steroids to inhibit CYP2C9, 2C19 and 3A4 activities in human liver microsomes. *Pharmacology & Toxicology* 2003; 93:77-81.
48. Mall-Haefeli M, Werner-Zodrow I, Huber PR, Darragh A, Lambe R. "Effect of various combined oral contraceptives on sex steroids, gonadotropins and SHBG". *Ir. Med. J.* 1983;76:266-272.

49. Mattson L, Cullberg G. "Clinical and metabolic effects of marvelon; scandinavian experience". *Br. J. Fam. Plann.* 1984;10(suppl):43-47.
50. Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, Westhoff CL. Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception* 2005; 71:402-408.
51. Nahmanovici C, Brux J de, Audebert A, Berdah J, Mayer M, Bouchard P. "Étude de la maturation de l'endomètre sous l'influence d'un estro-progestatif contenant 30 mcg d'ÉE et 150 mcg de désogestrel ; intérêt de la biopsie de l'endomètre pour évaluer l'efficacité d'un estro-progestatif". *Contracept. Fertil. Sex.* 1988;16:305-308.
52. Orme M 'E, Back DJ. Interactions between oral contraceptive steroids and broad-spectrum antibiotics. *Clin. Exp. Derm.* 1986;11:327-331.
53. Rekers H. "Multicenter trial of a monophasic oral contraceptive containing ethinyl estradiol and desogestrel". *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1988;67:171-174.
54. Rekers H, Kloosterboer HJ. "The new generation of monophasic oral contraceptives", sous la direction de Keller, PJ, et de Sirtori, C. *Contraception into the Next Decade; A Preview to the Year 2000*, Carnforth, Parthenon, 1988;13-23.
55. Sidhu J, Job S, Singh S *et al.* The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005;61(2):191-199.
56. Skouby SO, "Consensus development meeting: metabolic aspects of oral contraceptives of relevance for cardiovascular diseases". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990;162(5):1335-1337.
57. Tuimala R, Saranen M, Alapiessa U. "A clinical comparison in Finland of two oral contraceptives containing 0.150 mg desogestrel in combination with 0.020 mg or 0.030 mg ethinyl estradiol". *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1987;144(suppl):7-12.
58. Van Giesbergen PLM, Halabi A, Dingemase J. Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 2006;44:113-118.
59. Vange N van der, Blankenstein MA, Haspels AA. "Effects of seven low dose combined oral contraceptives on sex hormone binding globulin (SHBG), corticosteroid binding globulin (CBG), total and free testosterone", sous la direction de Vange N van der. *Seven Low Dose Oral Contraceptives and Their Influence on Metabolic Pathways and Ovarian Activity*, Utrecht: Université d'Utrecht, 1986;31-40.

60. Wiseman A, Bowie J, Cogswell D, *et al.* "Marvelon: clinical experience in the UK". *Br. J. Fam. Plann.* 1984;10(suppl):38-42.
61. Zhang H, Cui D, Wang B, Han YH, Balimane P, Yang Z, Sinz M, Rodrigues AD. Pharmacokinetic drug interactions involving 17 α -ethinylestradiol. A new look to and old drug. *Clin. Pharmacokinet.* 2007;46(2);133-157.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **ORTHO-CEPT®**

comprimés de désogestrel et d'éthinylestradiol,
USP

Le présent dépliant s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ORTHO-CEPT®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- prévention de la grossesse

Les effets de ce médicament :

ORTHO-CEPT® est une pilule anticonceptionnelle (contraceptif oral) qui contient deux hormones sexuelles femelles (désogestrel et éthinylestradiol). On a démontré qu'il est très efficace pour prévenir la grossesse lorsqu'il est pris selon les indications du médecin. La grossesse comporte toujours plus de risques que le fait de prendre des contraceptifs oraux, sauf chez les fumeuses âgées de plus de 35 ans.

Les contraceptifs oraux agissent de deux façons :

1. Ils inhibent la libération mensuelle d'un ovule par les ovaires.
2. Ils modifient le mucus produit par le col de l'utérus, ce qui a pour effet de ralentir la progression des spermatozoïdes à travers ce mucus et dans l'utérus.

Efficacité des contraceptifs oraux :

Les contraceptifs oraux combinés ont un taux d'efficacité de plus de 99 pour cent pour la prévention de la grossesse lorsque :

- la pilule est **PRISE DE LA FAÇON INDIQUÉE**, et
- la quantité d'œstrogène est de 20 microgrammes ou plus.

Un taux d'efficacité de 99 pour cent signifie que si 100 femmes prenaient des contraceptifs oraux pendant un an, une seule femme dans ce groupe deviendrait enceinte.

Le risque de devenir enceinte augmente lors d'une utilisation incorrecte.

Autres moyens de prévenir la grossesse :

Il existe d'autres méthodes de contraception. Elles sont généralement moins efficaces que les contraceptifs oraux mais, lorsqu'elles sont bien appliquées, elles peuvent être suffisamment efficaces pour de nombreuses femmes.

Le tableau suivant donne les taux de grossesses observés pour différentes méthodes de contraception, ainsi que pour l'absence de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes en un an.

Taux de grossesses par année pour 100 femmes :

Pilule combinée	moins de 1 à 2
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Condom avec spermicide (gelée ou mousse)	1 à 6
Minipilule	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec spermicide (gelée ou mousse)	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique, toutes méthodes	2 à 20
Aucune contraception	60 à 85

Les taux de grossesses varient grandement parce que toutes les personnes ne pratiquent pas une même méthode de contraception avec la même attention et la même régularité. (Cette observation ne s'applique pas aux DIU puisqu'ils sont implantés dans l'utérus.) Les femmes qui font preuve de rigueur peuvent s'attendre à des taux de grossesses se situant vers le bas de la fourchette. Les autres peuvent s'attendre à des taux de grossesses qui se situent davantage vers le milieu de la fourchette.

L'utilisation efficace des méthodes de contraception autres que les contraceptifs oraux et les DIU nécessite un peu plus d'effort que le simple fait de prendre un comprimé par jour, mais il s'agit d'un effort que de nombreux couples parviennent à accomplir avec succès.

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

La pilule anticonceptionnelle ne convient pas à toutes les femmes. Chez un petit nombre de femmes, des effets secondaires graves peuvent survenir. Votre médecin peut vous conseiller si vous avez une affection quelconque qui entraînerait un risque pour vous. L'utilisation de la pilule anticonceptionnelle devrait toujours être supervisée par votre médecin.

Vous ne devriez pas utiliser ORTHO-CEPT® si vous avez actuellement, ou avez eu dans le passé, une des affections suivantes :

- pertes sanguines vaginales anormales de cause inconnue
- caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs, ou thrombophlébite (inflammation des veines)
- accident vasculaire cérébral, crise cardiaque ou affection des artères du cœur (p. ex. angine de poitrine), ou une affection qui pourrait être un signe précurseur d'accident vasculaire cérébral (tels qu'un accident ischémique transitoire ou un petit accident vasculaire cérébral réversible)
- affection des valvules du cœur avec complications
- tension artérielle élevée persistante
- tabagisme et âge supérieur à 35 ans
- intervention chirurgicale majeure prévue
- immobilisation prolongée
- perte de vision due à une maladie des vaisseaux sanguins de l'œil
- cancer connu ou présumé du sein ou des organes génitaux
- tumeur du foie liée à l'utilisation de la pilule anticonceptionnelle ou à d'autres produits contenant de l'œstrogène
- jaunisse (yeux ou peau de couleur jaune) ou maladie du foie encore active
- diabète avec complications au niveau des reins, des yeux, des nerfs ou des vaisseaux sanguins
- migraine accompagnée de perturbations visuelles et/ou sensorielles
- anomalies connues du système de la coagulation sanguine qui augmentent votre risque de développer des caillots de sang
- grossesse confirmée ou présumée
- pancréatite (inflammation du pancréas) associée avec des taux élevés de matières grasses (triglycérides) dans votre sang
- taux très élevés de cholestérol ou de triglycérides dans le sang
- réaction allergique à l'éthinylestradiol, au désogestrel ou à tout autre ingrédient de ORTHO-CEPT® (voir **Les ingrédients non médicinaux sont**).

Les ingrédients médicinaux sont :
Le désogestrel et l'éthinylestradiol.

Les ingrédients non médicinaux sont :
FD&C bleu n°1 ou indigotine, silice colloïdale, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer (rouge et jaune), lactose, stéarate de magnésium, acide stéarique, povidone, polyéthylène glycol, amidon, talc, dioxyde de titane et vitamine E.

Les formes posologiques sont :

Les comprimés ORTHO-CEPT® (désogestrel et éthinylestradiol) sont disponibles pour un régime de 28 jours.
Le distributeur de pilules VERIDATE® de 28 jours contient 21 comprimés ORANGE renfermant chacun 0,15 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol, et sept comprimés VERTS renfermant des ingrédients inertes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

La cigarette augmente le risque d'effets secondaires graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux âgées de plus de 35 ans et selon le nombre de cigarettes fumées. Pour cette raison, les contraceptifs oraux combinés, dont ORTHO-CEPT®, ne doivent pas être utilisés par les femmes âgées de plus de 35 ans qui fument.

Les contraceptifs oraux NE PROTÈGENT PAS contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris le VIH/sida.

Pour obtenir une protection contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane EN MÊME TEMPS que les contraceptifs oraux.

Il existe également des affections que votre médecin voudra suivre de près ou qui pourraient l'amener à vous recommander une méthode de contraception autre que les contraceptifs oraux.

AVANT d'utiliser ORTHO-CEPT®, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous êtes touchée par l'une des situations suivantes :

- affections du sein (p. ex. masse dans les seins) ou antécédents familiaux de cancer du sein
- diabète
- hypertension
- taux anormal de lipides dans le sang (cholestérol ou triglycérides élevés)
- tabagisme
- migraine
- maladie cardiaque ou rénale
- épilepsie
- dépression
- fibromes utérins
- port de verres de contact
- grossesse ou allaitement

- lupus érythémateux systémique
- affection intestinale inflammatoire telle que maladie de Crohn ou colite ulcéreuse
- syndrome hémolytique et urémique
- drépanocytose
- troubles des valvules du cœur et/ou rythme cardiaque irrégulier
- œdème angioneurotique héréditaire ou antécédents d'épisodes de gonflement au niveau d'autres parties du corps telles que les mains, les pieds, le visage ou les voies aériennes
- affection de la vésicule biliaire ou du pancréas
- chirurgie prévue
- antécédents de jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux) ou d'autres affections du foie.

Vous devriez également informer votre médecin de vos antécédents familiaux de caillots sanguins, de crises cardiaques ou d'accidents vasculaires cérébraux.

Si vous voyez un autre médecin, informez-le que vous utilisez ORTHO-CEPT®.

Dites à votre médecin s'il est prévu que vous fassiez des tests de laboratoire car certains tests sanguins peuvent être influencés par les contraceptifs hormonaux.

Dites également à votre médecin si une chirurgie **MAJEURE** est programmée pour vous. Vous devez consulter votre médecin concernant l'arrêt de ORTHO-CEPT® quatre semaines avant la chirurgie et une période de non-utilisation d'une certaine durée après la chirurgie ou pendant le repos au lit.

ORTHO-CEPT® ne doit être utilisé que sous la supervision d'un médecin, avec un suivi régulier pour identifier les effets secondaires associés à son utilisation. Vos visites peuvent inclure une vérification de la tension artérielle, un examen des seins, un examen abdominal et un examen pelvien, y compris un frottis cervical (« test Pap »). Rendez visite à votre médecin au plus tard trois mois après l'examen initial. Par la suite, voyez-le au moins une fois par an.

N'utilisez ORTHO-CEPT® que sur le conseil de votre médecin et suivez soigneusement les instructions qui vous ont été données. Vous devez utiliser la pilule anticonceptionnelle exactement comme elle vous a été prescrite, autrement vous pouvez devenir enceinte. Si vous et votre médecin décidez que, pour vous, les avantages de ORTHO-CEPT® l'emportent sur les risques, vous devriez savoir ce qui suit :

RISQUES ASSOCIÉS À ORTHO-CEPT®

1. Troubles circulatoires (y compris caillots dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)

Les caillots de sang constituent l'effet secondaire grave le plus courant des contraceptifs oraux. Le risque de développer un caillot est élevé au cours de la première année de la prise de contraceptifs hormonaux. Les caillots peuvent se produire dans plusieurs parties du corps. Soyez vigilante concernant les symptômes et les signes d'effets secondaires graves suivants. Appelez immédiatement votre médecin si l'un d'entre eux survient :

- douleur thoracique aiguë, expectorations sanguines ou manque soudain de souffle. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans les poumons.
- douleur et/ou gonflement d'un mollet. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans la jambe.
- douleur en étau ou pesanteur dans la poitrine. Ce symptôme pourrait indiquer une crise cardiaque.
- maux de tête intenses et soudains, aggravation soudaine de maux de tête préexistants, vomissements, étourdissements ou évanouissements, troubles de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe. Ces symptômes pourraient indiquer un accident vasculaire cérébral.
- perte soudaine de la vue, partielle ou complète. Ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans un œil.

Chacune de ces manifestations peut entraîner la mort ou l'invalidité. Des caillots peuvent également se former, bien que rarement, dans les vaisseaux sanguins de l'œil, ce qui peut provoquer la cécité ou une dégradation de la vue, ou dans un vaisseau sanguin irriguant un bras ou une jambe, ce qui entraîne des dommages voire la perte du membre.

L'incidence des caillots de sang est plus élevée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Le risque de formation de caillots semble augmenter avec la dose d'œstrogène dans la préparation. **Il est donc important d'utiliser la plus petite dose d'œstrogène possible.**

2. Cancer du sein

Les principaux facteurs de risque du cancer du sein sont l'âge et des antécédents marqués de cancer du sein dans la famille (mère ou sœur). Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, le fait de ne jamais avoir eu d'enfant et le fait d'avoir eu une première grossesse à terme à un âge avancé.

Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux peuvent courir un risque plus élevé d'avoir un cancer du sein avant la ménopause, laquelle survient vers l'âge de 50 ans. Ces femmes peuvent être des utilisatrices de longue date des contraceptifs oraux (plus de huit ans) ou des femmes qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce.

Chez un petit nombre de femmes, l'utilisation de contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Un diagnostic précoce peut toutefois réduire l'effet du cancer du sein sur l'espérance de vie d'une femme. Les risques liés aux contraceptifs oraux semblent être faibles; cependant, il est recommandé pour toutes les femmes de se faire examiner les seins par un médecin tous les ans.

DEMANDEZ CONSEIL À VOTRE MÉDECIN SUR LA FAÇON DE PRATIQUER L'AUTO-EXAMEN DES SEINS ET FAITES CET EXAMEN RÉGULIÈREMENT.

3. Cancer du col de l'utérus

Certaines études ont mis en évidence une fréquence plus élevée de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux, bien que cette constatation puisse être liée à d'autres facteurs que l'utilisation de contraceptifs oraux. Cependant, les données sont insuffisantes pour exclure la possibilité que les contraceptifs oraux puissent entraîner ce type de cancer.

Une infection chronique au papillomavirus est considérée comme étant le plus important facteur de risque du cancer du col. Chez les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux combinés (COC) depuis longtemps, la probabilité de développer un cancer du col serait légèrement plus élevée. Il est possible que ce résultat ne soit pas lié à la pilule elle-même, mais plutôt aux comportements sexuels et à d'autres facteurs.

4. Affection de la vésicule biliaire

Les utilisatrices de contraceptifs oraux courent plus de risques d'avoir une affection de la vésicule biliaire, notamment une inflammation ou des calculs biliaires, nécessitant une intervention chirurgicale au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après quatre ou cinq ans d'utilisation.

5. Tumeurs du foie

L'utilisation à court et à long terme de contraceptifs oraux a également été liée à la croissance de tumeurs du foie. Ces tumeurs sont **EXTRÊMEMENT** rares.

Contactez votre médecin immédiatement si vous présentez des nausées, des vomissements, une douleur sévère ou une masse dans l'abdomen.

6. Utilisation durant une grossesse

Ne prenez jamais de contraceptifs oraux si vous croyez être enceinte. Ils n'empêcheront pas la grossesse de se poursuivre. Rien n'indique non plus que la pilule puisse avoir un effet néfaste sur le développement d'un enfant. Vous devriez vérifier auprès de votre médecin les risques pour un enfant à naître de tout médicament pris pendant la grossesse.

7. Utilisation après une grossesse, une fausse couche ou un avortement

Votre médecin vous conseillera sur le moment approprié pour la reprise de ORTHO-CEPT® après une naissance, une fausse couche ou un avortement thérapeutique.

8. Grossesse après l'arrêt de ORTHO-CEPT®

Vous serez menstruée lorsque vous cesserez de prendre ORTHO-CEPT®. Vous devriez retarder la grossesse jusqu'à la prochaine menstruation, quatre à six semaines plus tard. Demandez conseil à votre médecin sur les autres méthodes de contraception que vous pourriez utiliser pendant cette période.

9. Utilisation pendant l'allaitement

On sait que les hormones contenues dans les contraceptifs oraux se retrouvent dans le lait maternel. Ces hormones peuvent réduire le débit de lait. Des effets indésirables ont été signalés chez l'enfant, parmi lesquels un jaunissement de la peau (jaunisse) et un développement mammaire. Vous devez utiliser une autre méthode de contraception et n'envisager de reprendre la pilule anticonceptionnelle que lorsque vous aurez complètement sevré votre enfant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent interagir avec les pilules anticonceptionnelles et les rendre moins efficaces pour la prévention de la grossesse, ou augmenter la survenue de saignements intermenstruels. Vous pouvez aussi avoir besoin d'utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant un cycle au cours duquel vous prenez des médicaments qui peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux.

Les médicaments qui peuvent interagir avec ORTHO-CEPT® incluent :

- des médicaments utilisés contre l'épilepsie (p. ex. primidone, phénytoïne, carbamazépine, lamotrigine, oxcarbazépine, topiramate, rufinamide)

- des médicaments utilisés contre la tuberculose (p. ex. rifampicine et rifabutine)
- des antibiotiques (p. ex. pénicillines, tétracyclines) pour les maladies infectieuses
- le (fos)aprépitant (médicament contre la nausée)
- la sélégiline (médicament contre la maladie de Parkinson)
- la tizanidine (médicament utilisé contre la sclérose en plaques [SP])
- des médicaments antirétroviraux utilisés contre le VIH/SIDA (p. ex. atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir, étravirine, névirapine)
- l'acide salicylique
- le bosentan (médicament utilisé contre l'hypertension artérielle pulmonaire, qui correspond à une pression sanguine élevée dans les vaisseaux sanguins situés entre le cœur et les poumons)
- la théophylline (médicament utilisé contre l'asthme)
- des stimulants (p. ex. modafinil)
- des médicaments diminuant les lipides (p. ex. atorvastatine, rosuvastatine)
- le colésévelam
- la cyclosporine
- des antifongiques (p. ex. griséofulvine, voriconazole, itraconazole, fluconazole, ketonazole)
- des remèdes à base de millepertuis (utilisés principalement pour le traitement des humeurs dépressives)
- des hypotenseurs (pour traiter la tension artérielle élevée)
- des médicaments antidiabétiques et l'insuline (médicament pour le diabète)
- la prednisone, la prednisolone
- des sédatifs et hypnotiques (p. ex. benzodiazépines, barbituriques, hydrate de chloral, glutéthimide, méprobamate)
- des analgésiques (p. ex. mépéridine)
- des antidépresseurs (p. ex. clomipramine)
- l'acétaminophène
- le jus de pamplemousse
- certains suppléments nutritionnels (p. ex. vitamine B₁₂, vitamine C, acide folique)
- des antiacides (utiliser deux heures avant ou après la prise de ORTHO-CEPT®).

La pilule peut aussi modifier l'action d'autres médicaments.

Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament ou produit à base de plantes, même ceux qui ne nécessitent pas de prescription. Dites également à tout autre médecin ou dentiste qui vous prescrit un autre médicament (ou au pharmacien qui le délivre) que vous utilisez ORTHO-CEPT®. Ils peuvent vous dire si vous avez besoin d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire et, si c'est le cas, pendant combien de temps.

Cette liste d'interactions médicamenteuses possibles avec ORTHO-CEPT® n'est pas complète. Veuillez communiquer avec votre médecin pour obtenir plus de renseignements sur les interactions médicamenteuses.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

COMMENT PRENDRE ORTHO-CEPT® :

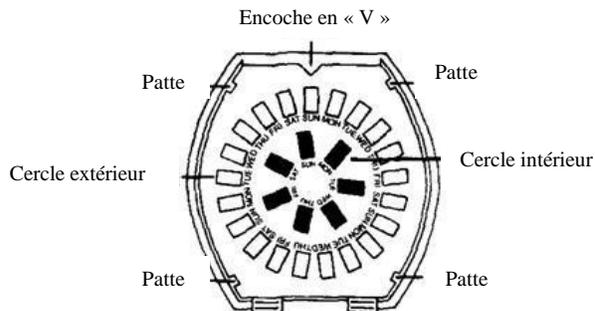
1. LISEZ CES INSTRUCTIONS

- avant de commencer à prendre la pilule;
- chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

2. REGARDEZ VOTRE DISTRIBUTEUR DE PILULES :

- DISTRIBUTEUR DE 28 PILULES : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et sept pilules inactives (sans hormones), pour ne pas perdre l'habitude, à prendre chaque jour pendant une semaine.

VÉRIFIEZ ÉGALEMENT la plaquette de pilules pour les instructions indiquant 1) où commencer et 2) dans quel sens continuer.



3. Il pourrait être préférable d'utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) pendant les sept premiers jours du premier cycle d'utilisation de la pilule. Il s'agit là d'une méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos pilules, le temps de vous y habituer.
4. **En cas de traitement médical quelconque, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux.**
5. **DE NOMBREUSES FEMMES ONT DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU DES TACHETURES OU ONT LA NAUSÉE AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS.** Si vous vous sentez malade, n'arrêtez pas de prendre la pilule; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. S'il n'y a pas d'amélioration, consultez votre médecin ou votre clinique.
6. **LE FAIT D'OMETTRE DE PRENDRE VOTRE PILULE PEUT ÉGALEMENT CAUSER DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU TACHETURES,** même si vous prenez les pilules manquantes par la suite. Vous pouvez également avoir un peu la nausée les jours où vous prenez deux pilules pour rattraper les pilules omises.
7. **SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE VOS PILULES, À QUELQUE MOMENT QUE CE SOIT, VOUS POUVEZ DEVENIR ENCEINTE. VOUS COUREZ LE PLUS GRAND RISQUE DE DEVENIR ENCEINTE :**
 - lorsque vous commencez un distributeur en retard;
 - lorsque vous omettez de prendre des pilules au début ou à la toute fin du distributeur.
8. **ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR SOUS LA MAIN :**
 - **UNE MÉTHODE DE CONTRACEPTION AUXILIAIRE** (comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous omettez de prendre vos pilules; et
 - **UN AUTRE DISTRIBUTEUR PLEIN.**
9. **SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU LA DIARRHÉE OU SI VOUS PRENEZ CERTAINS MÉDICAMENTS,** notamment des antibiotiques, vos pilules pourraient ne pas être aussi efficaces qu'elles devraient l'être. Utilisez une méthode auxiliaire, comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou votre clinique.
10. **SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE,** discutez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.
11. **IL N'EST PAS NÉCESSAIRE D'ARRÊTER DE PRENDRE DES PILULES ANTICONCEPTIONNELLES POUR SE DONNER UNE PÉRIODE DE REPOS.**
12. **SI VOUS NE TROUVEZ PAS ICI LA RÉPONSE À VOS QUESTIONS, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.**

QUAND COMMENCER LE PREMIER DISTRIBUTEUR DE PILULES

LISEZ CES INSTRUCTIONS :

- avant de commencer à prendre la pilule;
- chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

Décidez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, du meilleur jour pour commencer votre premier distributeur de pilules.

VOS COMPRIMÉS ORTHO-CEPT® SONT PRÉSENTÉS DANS UN DISTRIBUTEUR DE PILULES DE 28 JOURS. Avec ce type de pilules contraceptives, vous prenez 21 pilules contenant des hormones et sept pilules ne contenant aucune hormone.

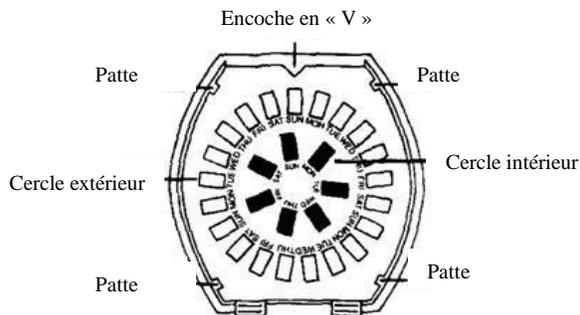
1. LE PREMIER JOUR DE VOTRE MENSTRUATION (SAIGNEMENT) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE. Vous pouvez commencer à prendre les pilules n'importe quel jour de votre cycle, jusqu'au sixième. Établissez avec votre médecin le jour où vous commencerez à prendre la pilule. Vous commencerez toujours à prendre votre pilule ce jour-là de la semaine. Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre la pilule le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de votre menstruation. Si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules ce jour-là.

2. Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 28 jours. Commencez un nouveau distributeur le lendemain **EN PRENANT SOIN DE NE PAS SAUTER DE JOURS.** Votre menstruation devrait survenir au cours des sept derniers jours d'utilisation de ce distributeur.

MODE D'EMPLOI DU DISTRIBUTEUR DE PILULES VERIDATE®. SUIVEZ CE MODE D'EMPLOI ATTENTIVEMENT :

1. Ouvrez le boîtier. Insérez la plaquette dans le boîtier de manière à ce que les pilules soient tournées vers le haut et que l'encoche en V de la plaquette corresponde à la saillie en V de la partie supérieure du boîtier. Appuyez fermement sur chaque côté de la plaquette et assurez-vous que les bords de la plaquette sont bien positionnés sous les quatre pattes de maintien situées à l'intérieur du boîtier (voir l'illustration).

Il y a 21 pilules « actives » de couleur orange pâle (contenant des hormones) et sept pilules vertes (ne contenant pas d'hormone) pour ne pas perdre l'habitude.



2. Si vous devez commencer à prendre votre pilule le dimanche, prenez votre première pilule orange pâle le premier dimanche qui suit le début de votre menstruation. Si votre menstruation commence le dimanche, prenez votre première pilule ce jour-là. Sortez la première pilule de la partie supérieure du distributeur (pilule correspondant au dimanche) en la poussant à travers l'ouverture située au dos du distributeur.
3. Si vous devez commencer à prendre votre pilule au jour 1, choisissez une pilule orange pâle qui correspond au jour de la semaine choisi pour commencer à prendre votre pilule. Sortez cette pilule orange pâle en la poussant à travers l'ouverture située au dos du distributeur.
4. Continuez à prendre une pilule orange pâle chaque jour en suivant le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de pilules dans le **cercle extérieur**.
5. Le jour suivant, prenez une pilule de couleur verte située dans le **cercle intérieur** et correspondant au jour-même. Prenez une pilule verte chaque jour, jusqu'à ce que les sept pilules aient été prises. Votre menstruation devrait survenir au cours de cette période.
6. Après avoir pris toutes les pilules vertes, commencez une nouvelle plaquette (voir ci-dessus l'étape 1 du « Mode d'emploi du distributeur de pilules VERIDATE® ») et prenez la première pilule « active » de couleur orange pâle le jour suivant, même si votre menstruation n'est pas encore terminée.

QUE FAIRE DURANT LE MOIS

- 1. PRENEZ UNE PILULE À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE TOUS LES JOURS JUSQU'À CE QUE LE DISTRIBUTEUR SOIT VIDE.**
 - Essayez d'associer la prise de votre pilule à une activité régulière comme un repas ou le coucher.
 - Ne sautez pas de pilule même si vous avez des saignements entre les menstruations ou si vous avez la nausée.
 - Ne sautez pas de pilule même si vous n'avez pas de rapports sexuels fréquents.
- 2. LORSQUE VOUS AVEZ TERMINÉ UN DISTRIBUTEUR**
 - Commencez le nouveau distributeur **LE JOUR SUIVANT.** Prenez une pilule tous les jours. Ne sautez pas de journée entre les deux distributeurs.

Surdose :

Les symptômes de surdosage peuvent inclure des nausées, des vomissements et un saignement vaginal. L'information recueillie à partir des cas d'ingestion accidentelle de contraceptifs oraux par un enfant ne met en évidence aucun effet grave. En cas de surdosage accidentel, communiquez avec votre médecin, votre centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région.

QUE FAIRE SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE DES PILULES

Le tableau suivant vous indique ce que vous devez faire s'il vous arrive d'oublier une ou plusieurs de vos pilules anticonceptionnelles. Faites correspondre le nombre de pilules omises et le moment où vous commencez à prendre la pilule selon le type de distributeur de pilules que vous utilisez.

DÉBUT UN DIMANCHE	DÉBUT UN AUTRE JOUR
OMISSION D'UNE PILULE	OMISSION D'UNE PILULE
Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.	Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.
OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE	OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE
Deux premières semaines 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission.	Deux premières semaines 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission.

<p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</p>	<p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</p>
OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS	OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS
N'importe quand au cours du cycle	N'importe quand au cours du cycle
<ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</p>

NOTE : DISTRIBUTEUR DE 28 JOURS – S’il vous arrive d’oublier l’une des sept pilules inactives (sans hormones, servant simplement à vous faire garder l’habitude de prendre vos pilules) au cours de la quatrième semaine, vous n’avez qu’à jeter de manière sécuritaire la pilule omise. Puis continuez à prendre une pilule chaque jour jusqu’à ce que le distributeur soit vide. Vous n’avez pas besoin de recourir à une méthode de contraception auxiliaire.

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

- une méthode de contraception auxiliaire (comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous oubliez de prendre vos pilules; et
- un autre distributeur plein.

SI VOUS OUBLIEZ PLUS D’UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE, DISCUTEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l’utilisation d’une autre méthode de contraception.

AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES CONTRACEPTIFS ORAUX

On a signalé plusieurs bienfaits pour la santé qui seraient liés à l’utilisation des contraceptifs oraux :

- Les contraceptifs oraux combinés (œstrogénostatifs) réduisent l’incidence du cancer de l’utérus et des ovaires.
- Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité de lésions bénignes (non cancéreuses) du sein et de kystes ovariens.
- Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d’anémie à déficit en fer.
- Les contraceptifs oraux pourraient réduire la sévérité des douleurs menstruelles et du syndrome prémenstruel.
- Les contraceptifs oraux pourraient atténuer l’acné, l’hirsutisme (croissance excessive des poils) et d’autres affections liées aux hormones masculines.
- Les contraceptifs oraux pourraient diminuer la fréquence des grossesses ectopiques (extra-utérines).
- Les contraceptifs oraux pourraient diminuer la fréquence des maladies pelviennes inflammatoires aiguës.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux peuvent ressentir des effets secondaires désagréables. Ces effets secondaires sont temporaires et ne présentent pas de danger pour la santé.

Une sensibilité mammaire, des nausées et des vomissements peuvent survenir. Un gain ou une perte de poids peut être observée chez certaines utilisatrices. Ces effets secondaires sont souvent survenus lors de l’utilisation de contraceptifs combinés à dose élevée. Ils sont moins fréquents avec les pilules à dose faible prescrites de nos jours.

On peut également observer des pertes sanguines inattendues, des taches et une modification du cycle menstruel habituel, mais ces effets disparaissent en général après les premiers cycles. Ils ne constituent PAS une indication qu’il faut cesser de prendre des contraceptifs oraux. À moins de complications plus graves, la décision de cesser de prendre des contraceptifs oraux ou de changer de marque ne devrait être prise qu’après trois mois consécutifs d’utilisation. Parfois, les utilisatrices font de l’hypertension, ce qui peut les obliger à cesser d’utiliser les contraceptifs oraux.

Les symptômes supplémentaires suivants ont été signalés chez les femmes en général qui prennent des contraceptifs hormonaux :

- difficulté à porter des verres de contact
- irritations ou infections vaginales
- infection ou inflammation des voies urinaires
- infections des voies respiratoires supérieures (rhume, bronchite, nez qui coule ou congestion nasale, mal de gorge, etc.)
- maux de tête intenses
- insomnie
- aménorrhée (absence de menstruation ou saignements intermenstruels)
- symptômes ressemblant à la grippe
- allergie, fatigue ou fièvre
- diarrhée, flatulence.

Les menstruations peuvent être retardées une fois que l’utilisatrice cesse de prendre des contraceptifs oraux. Rien n’indique que l’utilisation des contraceptifs oraux réduise la fertilité. Comme il a été indiqué plus haut, il est sage après avoir cessé d’utiliser les contraceptifs oraux d’attendre un cycle menstruel entier avant d’envisager une grossesse.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptômes/effets	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu fréquents			
Douleur abdominale, nausées, vomissements ou masse dans l'abdomen		✓	
Masse dans un sein		✓	
Douleur en étau ou pesanteur dans la poitrine			✓
Douleur ou gonflement dans une jambe			✓
Humeur triste persistante			✓
Douleur thoracique aiguë, crachats sanglants ou manque soudain de souffle			✓
Perte soudaine de la vue, partielle ou complète, ou vision double			✓
Mal de tête intense et soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissements, évanouissements, perturbation de la vision ou de la parole, faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe			✓
Saignement vaginal inattendu		✓	
Gonflement inhabituel des membres		✓	
Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			✓

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver dans son emballage d'origine, entre 15 et 30 °C. Garder hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à :
 - Programme Canada Vigilance
 - Santé Canada
 - Indice postal 0701E
 - Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance, ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.janssen.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Janssen Inc., au : 1-800-567-3331 ou au : 1-800-387-8781.

Ce dépliant a été préparé par : Janssen Inc. Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : juin 2013