

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## **PrPORTIA<sup>®</sup> 21 et PrPORTIA<sup>®</sup> 28**

(lévonorgestrel et éthinyloestradiol)

Comprimés

0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinyloestradiol

USP

Contraceptif oral

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9

Date de révision :  
Le 14 mars 2019

Numéro de contrôle : 225100

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	28
SURDOSAGE.....	32
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	32
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	33
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	34
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	34
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>35</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	35
ESSAIS CLINIQUES .....	36
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	38
MICROBIOLOGIE.....	40
TOXICOLOGIE .....	40
RÉFÉRENCES .....	45
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR L’UTILISATRICEE.....</b>	<b>49</b>

## PrPORTIA® 21 et PrPORTIA® 28

(comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol USP)

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Comprimés, 0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylœstradiol	Lactose anhydre  <i>Pour obtenir une liste complète, voir la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i>

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les comprimés PORTIA sont indiqués pour la prévention de la grossesse.

##### **Personnes âgées (> 65 ans) :**

PORTIA n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

##### **Enfants :**

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de lévonorgestrel à 0,15 mg et d'éthinylœstradiol à 0,03 mg ont été établies chez les femmes en âge de procréer. L'emploi de ce produit avant les premières règles n'est pas indiqué.

#### CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de contraceptifs oraux combinés est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Présence ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques
- Présence ou antécédents de troubles cérébrovasculaires
- Présence ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie
- Présence ou antécédents de thrombose veineuse profonde
- Présence ou antécédents de valvulopathie ou de dysrythmie thrombogène
- Thrombophilie héréditaire ou acquise
- Présence ou antécédents de migraines accompagnées de symptômes neurologiques en foyer, et notamment d'aura
- Hépatopathie évolutive ou résultats anormaux aux épreuves de fonctionnement hépatique

- Présence ou antécédents de tumeur hépatique bénigne ou maligne
- Cancer du sein avéré ou présumé
- Néoplasie œstrogénodépendante avérée ou présumée
- Saignement vaginal anormal d'étiologie inconnue
- Ictère stéroïdo-dépendant, ictère cholestatique ou antécédents d'ictère gestationnel
- Toute lésion oculaire découlant d'une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel
- Grossesse confirmée ou présumée
- Hypersensibilité à l'un ou l'autre des composants de PORTIA 21 ou PORTIA 28. Pour obtenir une liste complète, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Diabète accompagné d'angiopathie
- Hypertension non maîtrisée
- Épisode actuel ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycémie grave
- Traitement de l'hépatite C par une association d'anti-VHC (virus de l'hépatite C) composée de l'ombitasvir, du paritaprévir, du ritonavir et du dasabuvir, avec ou sans ribavirine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme augmente le risque d'effets indésirables cardiovasculaires graves. Le risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux de plus de 35 ans. Il faut conseiller aux femmes de ne pas fumer. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire.)

On doit informer les patientes que les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris l'infection à VIH et le sida. Pour se prémunir contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane **EN MÊME TEMPS** qu'un contraceptif oral.

### Généralités

Quelle que soit l'association œstroprogestative, la préparation prescrite doit contenir la plus faible quantité d'œstrogène et de progestatif qui soit compatible avec un faible taux d'échec et les besoins particuliers de la patiente. Les nouvelles utilisatrices de contraceptifs oraux combinés devraient commencer par des préparations contenant moins de 0,05 mg d'œstrogène.

**Interrompre le traitement au premier signe de l'une des manifestations suivantes :**

- A. **Troubles thromboemboliques ou cardiovasculaires, tels que :**  
thrombophlébite, embolie pulmonaire, trouble vasculaire cérébral, ischémie

myocardique, ischémie mésentérique, thrombose mésentérique et thrombose rétinienne.

- B. **États qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire** (p. ex., immobilisation après un accident ou alitement imputable à une longue maladie). D'autres méthodes de contraception non hormonales doivent être employées jusqu'à ce que l'utilisatrice reprenne ses activités normales. En ce qui a trait à l'emploi des contraceptifs oraux lorsqu'on envisage une intervention chirurgicale, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Considérations périopératoires.
- C. **Perte partielle ou totale de la vue** (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Yeux).
- D. **Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques.**
- E. **Céphalée intense d'origine inconnue ou aggravation des migraines.**
- F. **Augmentation des crises épileptiques.**

Les renseignements qui suivent sont issus d'études sur les contraceptifs oraux combinés.

La prise de contraceptifs hormonaux combinés est associée à une augmentation du risque de certaines affections graves, notamment : infarctus du myocarde, thromboembolie, accident vasculaire cérébral, néoplasie hépatique et maladie de la vésicule biliaire. Le risque de morbidité grave et de mortalité est toutefois faible chez les femmes en bonne santé ne présentant aucun facteur de risque sous-jacent, mais augmente de façon significative en présence de facteurs de risque tels que l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité ou le diabète.

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

#### **Cancer du sein**

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a révélé la présence d'une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein diagnostiqué chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux combinés comparativement à celles qui n'en ont jamais utilisé. Cette augmentation s'atténue graduellement au cours des 10 années suivant l'arrêt de l'utilisation du contraceptif oral combiné. Ces études ne fournissent pas de preuve de relation de cause à effet. Le modèle observé de l'augmentation du risque de diagnostic de cancer du sein peut être attribuable à un dépistage plus précoce de ce cancer chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés, aux effets biologiques de ceux-ci, ou à ces deux facteurs réunis. Puisque le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre accru de diagnostics parmi les utilisatrices récentes ou actuelles de contraceptifs oraux combinés est faible par rapport au risque de cancer du sein au cours de la vie. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes ayant déjà pris des contraceptifs oraux ont tendance à être moins avancés sur le plan clinique que ceux détectés chez les femmes n'ayant jamais pris de contraceptifs oraux.

L'âge et des antécédents familiaux très marqués sont les principaux facteurs de risque de cancer du sein. Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse menée à terme à un âge avancé. Les groupes de femmes qui risqueraient davantage d'être atteintes d'un cancer du sein avant la ménopause sont les utilisatrices de longue date de contraceptifs oraux combinés (plus de huit ans) et celles qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. La prise d'un contraceptif oral combiné 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 combinés est faible, il n'y a pas lieu pour l'instant de modifier les règles de prescription.

On doit enseigner aux femmes qui prennent des contraceptifs oraux combinés comment pratiquer l'auto-examen des seins et leur demander de prévenir leur médecin dès qu'elles décèlent une masse quelconque. On recommande également un examen clinique annuel des seins, car si un cancer du sein apparaît, la prise de médicaments contenant de l'œstrogène risque de faire progresser rapidement la tumeur.

### **Cancer du col utérin**

Une infection persistante par le virus du papillome humain est le plus important facteur de risque de cancer du col utérin. Certaines études épidémiologiques ont indiqué que l'utilisation de longue durée de contraceptifs oraux combinés pourrait contribuer à augmenter ce risque. On ne s'entend toutefois pas sur la portée que pourraient avoir certains facteurs confusionnels, tels que le dépistage du cancer du col et le comportement sexuel, notamment l'utilisation de méthodes contraceptives de barrière.

En cas de saignement vaginal anormal de cause inconnue, il convient de prendre les mesures qui s'imposent pour poser un diagnostic.

### **Carcinomes hépatocellulaires**

PORTIA est contre-indiqué en présence ou en cas d'antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes.

Des carcinomes hépatocellulaires peuvent être associés à la prise de contraceptifs oraux. Le risque semble s'accroître avec la durée d'utilisation de contraceptifs hormonaux. Toutefois, le risque de cancer du foie attribuable à l'utilisation de contraceptifs oraux (l'incidence excédentaire) est extrêmement faible.

Pour des données sur les animaux, voir PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, TOXICOLOGIE, Toxicité chronique.

### **Appareil cardiovasculaire**

#### **Facteurs prédisposant à la coronaropathie**

Le tabagisme augmente les risques de maladie cardiovasculaire grave et de mortalité. Les contraceptifs oraux augmentent ce risque, surtout avec l'âge. Des données scientifiques probantes permettent d'établir à 35 ans la limite d'âge pour l'utilisation des contraceptifs oraux

dans le cas des fumeuses.

D'autres femmes présentent indépendamment un risque élevé de maladie cardiovasculaire, notamment les femmes atteintes de diabète, d'hypertension, d'anomalies du métabolisme des lipides, ou qui ont des antécédents familiaux de ces affections. On ne sait pas exactement si les contraceptifs oraux combinés augmentent ou non ce risque.

Chez les non-fumeuses à faible risque de n'importe quel âge, les avantages de l'utilisation des contraceptifs oraux l'emportent sur les risques possibles de maladie cardiovasculaire liés aux préparations à faible teneur hormonale. Par conséquent, on peut prescrire des contraceptifs oraux à ces femmes jusqu'à l'âge de la ménopause.

### **Hypertension**

La prise de contraceptifs oraux combinés est contre-indiquée en présence d'hypertension non maîtrisée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les femmes atteintes d'hypertension essentielle bien maîtrisée peuvent prendre des contraceptifs oraux combinés à condition de faire l'objet d'une étroite surveillance. Une hausse importante de la tension artérielle à n'importe quel moment au cours de la prise de contraceptifs oraux combinés, chez une femme préalablement normotendue ou hypertendue, impose l'arrêt du traitement.

Des hausses de la tension artérielle ont été observées chez des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés. En général, la hausse tensionnelle régresse et la tension artérielle retourne aux valeurs initiales après l'arrêt des contraceptifs oraux combinés. Il ne semble y avoir aucune différence dans l'incidence d'hypertension, que la femme ait déjà pris ou non des contraceptifs oraux.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Diabète**

Des cas d'intolérance au glucose ont été rapportés parmi les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés. Les préparations à faible dose n'exercent qu'un effet minime 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 altération du métabolisme des glucides. Les femmes diabétiques, prédisposées au diabète ou présentant une intolérance au glucose doivent faire l'objet d'une étroite surveillance si elles prennent un contraceptif oral combiné. Les jeunes diabétiques dont la maladie est récente et bien maîtrisée, 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 utilisent des contraceptifs oraux.

#### **Effets sur les lipides et autres effets métaboliques**

Une faible proportion de femmes présenteront des anomalies du bilan lipidique pendant qu'elles prennent des contraceptifs oraux. Une méthode de contraception non hormonale doit être envisagée chez les femmes présentant une dyslipidémie non maîtrisée (voir aussi CONTRE-INDICATIONS). Une hypertriglycémie persistante peut survenir chez une faible proportion d'utilisatrices de contraceptifs oraux combinés. Des hausses des triglycérides plasmatiques

peuvent entraîner une pancréatite ou d'autres complications.

Les femmes sous traitement hypolipédémiant doivent être suivies de près si elles choisissent de prendre des contraceptifs oraux combinés.

### **Appareil digestif**

Les résultats publiés d'études épidémiologiques révèlent un lien possible entre l'utilisation de contraceptifs oraux combinés et la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse. Ce lien n'a toutefois pas été clairement établi.

### **Absorption**

Les vomissements ou la diarrhée peuvent réduire l'absorption des contraceptifs oraux, ce qui entraîne une diminution des concentrations sériques et, par conséquent, peut réduire l'efficacité contraceptive. Les médecins devraient donc recommander à leurs patientes d'utiliser une méthode contraceptive auxiliaire si elles présentent ces troubles gastro-intestinaux.

### **Appareil génito-urinaire**

#### **Saignements vaginaux**

Il faut rechercher la cause des saignements vaginaux irréguliers et persistants afin d'exclure une affection sous-jacente. Voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctionnement sexuel et reproduction.

#### **Fibromes**

On doit surveiller de près les femmes ayant des fibromes (léiomyomes). Il faut interrompre l'usage des contraceptifs oraux combinés en cas d'augmentation soudaine du volume des fibromes, de douleur ou de sensibilité au toucher.

### **Hématologie**

#### **Thrombose ou thromboembolie veineuses ou artérielles**

L'usage des contraceptifs oraux combinés est lié à un risque accru de thrombose et de thromboembolie veineuses et artérielles.

#### **Thrombose ou thromboembolie veineuses**

Selon les résultats d'études épidémiologiques, l'incidence de thromboembolie veineuse chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux renfermant une faible dose d'œstrogène (moins de 0,05 mg d'éthinylœstradiol) est de 20 à 40 cas par 100 000 années-femmes; le risque évalué varie en fonction du progestatif. Cette incidence est comparable à celle que l'on observe chez les femmes qui n'ont jamais utilisé de contraceptifs oraux, soit 5 à 10 cas par 100 000 années-femmes.

Les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés s'exposent à un risque accru de thromboembolie veineuse comparativement aux femmes qui n'en utilisent pas. On a signalé des cas de thrombose veineuse profonde, de thrombophlébite, d'embolie pulmonaire et de

thrombose mésentérique. L'augmentation du risque est plus forte au cours de la première année d'utilisation d'un contraceptif oral combiné. Ce risque demeure toutefois inférieur à celui qui est associé à la grossesse, ce dernier étant évalué à 60 cas par 100 000 années-femmes. La thromboembolie veineuse est mortelle dans 1 à 2 % des cas.

### **Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse**

Les facteurs de risque de thromboembolie veineuse comprennent entre autres des antécédents personnels, des antécédents familiaux (la survenue d'un cas chez un proche parent à un âge relativement jeune évoque une prédisposition génétique), une obésité sévère (indice de masse corporelle  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) et le lupus érythémateux disséminé. Le risque de thromboembolie veineuse augmente également avec l'âge. Par ailleurs, une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure, un traumatisme, un accouchement récent ou un avortement au cours du deuxième trimestre de la grossesse peuvent augmenter temporairement le risque de thromboembolie veineuse. Les patientes ayant une jambe dans le plâtre devraient faire l'objet d'un suivi étroit.

Si une prédisposition héréditaire ou acquise à la thromboembolie veineuse est soupçonnée, on devrait adresser la patiente à un spécialiste qui l'aidera à décider si elle devrait ou non utiliser un contraceptif oral combiné.

### **Thrombose et thromboembolie artérielles**

L'usage d'un contraceptif oral combiné accroît le risque de thrombose et de thromboembolie artérielles. On a signalé des cas d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux (accidents ischémiques et hémorragiques, ischémie cérébrale transitoire). Pour des renseignements sur la thrombose vasculaire rétinienne, voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Yeux.

Le risque de thrombose et de thromboembolie artérielles s'accroît encore plus chez les femmes qui présentent des facteurs de risque sous-jacents. Les facteurs de risque de thrombose et de thromboembolie artérielles sont entre autres le tabagisme, l'hypertension, les hyperlipidémies, l'obésité et le vieillissement. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit des contraceptifs oraux combinés à ces femmes.

### **Fonctionnement hépatique, biliaire et pancréatique**

#### **Fonctionnement hépatique**

PORTIA est contre-indiqué en présence d'hépatopathie évolutive ou de résultats anormaux aux épreuves du fonctionnement hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets du médicament observés au cours des analyses de laboratoire).

Les patientes qui présentent une perturbation du fonctionnement hépatique aiguë ou chronique doivent cesser d'utiliser des contraceptifs oraux combinés jusqu'au retour à la normale des marqueurs du fonctionnement hépatique.

Des lésions hépatocellulaires ont été signalées avec l'utilisation de contraceptifs oraux

combinés. L'identification précoce de ces lésions iatrogéniques peut contribuer à réduire l'hépatotoxicité à l'arrêt du traitement. Dans les cas où un diagnostic de lésion hépatocellulaire est posé, les patientes doivent cesser de prendre les contraceptifs oraux combinés, utiliser une méthode contraceptive non hormonale et consulter leur médecin.

### **Hépatite C**

Au cours des essais cliniques menés chez des patientes infectées par le virus de l'hépatite C et recevant un traitement associant l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine, on a observé une fréquence significativement plus importante de l'élévation du taux de transaminases (ALT) à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez les femmes qui prenaient des médicaments renfermant de l'éthinylœstradiol, comme les COC. Par conséquent, PORTIA 21 and PORTIA 28 sont contre-indiqués chez les patientes recevant un traitement par ces médicaments contre l'hépatite C (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Maladie de la vésicule biliaire**

Chez les femmes atteintes d'une maladie de la vésicule biliaire qui présentent des symptômes, on doit s'assurer que les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques; l'utilisation d'un contraceptif oral combiné peut aggraver une maladie existante.

### **Ictère**

On doit faire preuve d'une grande prudence et exercer une surveillance étroite lorsqu'on prescrit des contraceptifs oraux à des femmes ayant des antécédents d'ictère. Des cas de cholestase liée à l'emploi de contraceptifs oraux ont été signalés chez des femmes ayant des antécédents de cholestase gravidique. L'utilisation de contraceptifs hormonaux pourrait déclencher un nouvel épisode de cholestase chez les femmes qui en ont déjà souffert. Le cas échéant, elles doivent cesser de prendre PORTIA.

L'apparition d'un prurit généralisé intense ou d'un ictère commande l'interruption des contraceptifs oraux jusqu'à ce que le trouble ait disparu.

Si une femme développe un ictère qui se révèle de type cholestatique, elle ne devrait pas recommencer à prendre des contraceptifs oraux. Chez les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux, des modifications de la composition de la bile peuvent survenir, et on a fait état d'une incidence accrue de calculs biliaires.

### **Nodules hépatiques**

On a signalé des nodules hépatiques (adénomes et hyperplasie nodulaire focale), surtout après une utilisation prolongée de contraceptifs oraux. Bien que ces nodules soient extrêmement rares, ils ont déjà causé des hémorragies intra-abdominales fatales et doivent être pris en considération en présence d'une masse abdominale, d'une douleur aiguë à l'abdomen ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

### **Fonctionnement pancréatique**

Voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Effets sur les lipides et autres effets métaboliques.

## **Système immunitaire**

### **Œdème angioneurotique**

Les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver des symptômes d'œdème angioneurotique, en particulier chez les femmes atteintes d'œdème angioneurotique héréditaire.

## **Système nerveux**

### **Migraines et céphalées**

L'apparition ou l'exacerbation de migraines ou l'apparition de céphalées inhabituelles, récurrentes, persistantes ou intenses commandent l'interruption de la prise des contraceptifs oraux combinés et l'évaluation des causes (voir CONTRE-INDICATIONS).

Le risque d'accident vasculaire cérébral peut être plus élevé lorsque la femme atteinte de migraines prend des contraceptifs oraux (voir CONTRE-INDICATIONS).

## **Yeux**

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

On a signalé des cas de thrombose des vaisseaux rétiniens pouvant entraîner une perte partielle ou complète de la vue chez des utilisatrices de contraceptifs oraux. En présence de signes ou de symptômes tels que changements de la vue, début de proptose ou de diplopie, œdème papillaire ou lésions des vaisseaux rétiniens, il y a lieu d'interrompre les contraceptifs oraux et de chercher immédiatement la cause du trouble.

## **Considérations périopératoires**

### **Complications thromboemboliques postchirurgicales**

On observe un risque accru de complications thromboemboliques à la suite d'une intervention chirurgicale majeure chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Si possible, il faut interrompre l'utilisation des contraceptifs oraux et recourir à une autre méthode de contraception au moins un mois avant une intervention chirurgicale non urgente **majeure** et pendant les périodes d'immobilisation prolongée. Il faut attendre au moins deux semaines après l'intervention chirurgicale et la première menstruation qui suit le départ de l'hôpital avant de reprendre l'utilisation du contraceptif oral.

## **Santé mentale**

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. Il faut surveiller de près les

utilisatrices de contraceptifs oraux ayant des antécédents de dépression et interrompre le médicament en cas de manifestation grave d'un nouvel épisode de dépression. Lorsqu'une dépression importante survient pendant la prise de contraceptifs oraux, il faut interrompre la médication et recourir à une autre méthode contraceptive afin de déterminer si le trouble est relié au médicament. Les femmes atteintes du syndrome prémenstruel peuvent avoir une réaction variable aux contraceptifs oraux, allant de l'atténuation des symptômes à l'aggravation du trouble.

### **Fonctionnement rénal**

#### **Rétention aqueuse**

Les contraceptifs hormonaux peuvent provoquer une certaine rétention aqueuse.

### **Fonctionnement sexuel et reproduction**

#### **Retour à la fécondité**

Après avoir cessé de prendre des contraceptifs oraux, la femme devrait attendre au moins une première menstruation normale avant de chercher à devenir enceinte, afin que l'âge gestationnel puisse être déterminé. Dans l'intervalle, une autre méthode de contraception devrait être utilisée.

#### **Saignements vaginaux**

Des épisodes de métrorragie ou de microrragie peuvent survenir lors de la prise de contraceptifs oraux combinés, en particulier durant les trois premiers mois du traitement. Si les saignements persistent ou réapparaissent, on doit envisager les causes non hormonales et prendre les mesures diagnostiques nécessaires pour écarter la possibilité de grossesse, d'infection, de tumeur maligne ou de toute autre affection. Il faut rechercher la cause des saignements vaginaux irréguliers et persistants afin d'exclure une affection sous-jacente. Lorsque toute possibilité d'affection sous-jacente a été éliminée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancer du col utérin), l'utilisation du contraceptif oral de façon continue ou le changement pour une autre préparation pourrait résoudre le problème.

#### **Aménorrhée**

Chez certaines femmes, l'hémorragie de retrait peut ne pas survenir durant l'intervalle sans prise de comprimés. Si la femme a pris le contraceptif oral combiné conformément aux directives, il est peu probable qu'elle soit enceinte. Toutefois, si la femme n'a pas pris le contraceptif oral conformément aux directives avant la première absence d'hémorragie de retrait ou manifeste deux absences d'hémorragie de retrait consécutives, elle doit cesser de prendre les comprimés et employer une méthode de contraception non hormonale jusqu'à ce que la possibilité d'une grossesse soit écartée. Il faut éliminer la possibilité de grossesse avant de reprendre l'utilisation du contraceptif oral combiné.

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 un traitement œstroprogestatif.

L'aménorrhée qui persiste six mois ou plus après l'arrêt du traitement nécessite un examen attentif de la fonction hypothalamo-hypophysaire, surtout si elle s'accompagne d'une sécrétion mammaire.

### **Réduction de l'efficacité**

L'efficacité des contraceptifs oraux combinés peut être réduite en cas d'oubli de comprimés, de troubles gastro-intestinaux ou d'utilisation concomitante de certains médicaments (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Peau**

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut parfois causer un chloasma, particulièrement chez les femmes ayant des antécédents de masque de grossesse. Les femmes qui sont plus susceptibles d'être atteintes d'un chloasma devraient éviter de s'exposer au soleil et aux rayons ultraviolets pendant qu'elles prennent des contraceptifs hormonaux.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptifs oraux. Si une femme devient enceinte au cours de son traitement par PORTIA, elle devrait cesser ce dernier. Toutefois, lorsqu'une grossesse accidentelle survient durant la prise d'un contraceptif oral combiné, rien n'indique de façon concluante que l'œstrogène et le progestatif contenus dans le contraceptif oral nuiront au développement de l'enfant.

#### **Femmes qui allaitent**

On sait que les constituants hormonaux des contraceptifs oraux passent dans le lait maternel et peuvent en réduire la quantité et la qualité. Des études dont les résultats ont été publiés indiquent qu'au cours de la lactation, 0,1 % de la dose quotidienne de lévonorgestrel prise par la mère, ainsi que 0,02 % de la dose quotidienne d'éthinylœstradiol, peuvent passer dans le lait ingéré par le nourrisson.

On a signalé des effets indésirables chez le nourrisson, dont la jaunisse et la distension mammaire. On doit conseiller à la femme qui allaite d'utiliser une autre méthode contraceptive que les contraceptifs oraux, et ce, tant que le nourrisson n'a pas été sevré.

#### **Enfants (< 16 ans)**

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de lévonorgestrel à 0,15 mg et d'éthinylœstradiol à 0,03 mg ont été établies chez les femmes en âge de procréer. L'emploi de ce produit avant les premières règles n'est pas indiqué.

#### **Personnes âgées (> 65 ans) :**

PORTIA n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

## **Surveillance et analyses de laboratoire**

### **Examen physique et suivi**

Avant de prescrire un contraceptif oral, il faut effectuer une anamnèse, en notant soigneusement les antécédents personnels et familiaux, ainsi qu'un examen physique complet comprenant la mesure de la tension artérielle. 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 thromboembolique (p. ex. thrombose veineuse profonde, accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde) à un jeune âge. On doit également examiner les seins, le foie, les extrémités et les organes pelviens. On réalisera un test de Papanicolaou (PAP) si l'examen est indiqué, notamment chez les femmes ayant une vie sexuelle active.

Le premier examen de suivi doit être réalisé trois mois après la prescription des contraceptifs oraux. Par la suite, on effectuera un examen au moins une fois par année, ou plus souvent, s'il y a lieu. L'examen annuel doit comporter les mêmes éléments que l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

### **Prélèvements de tissus**

L'anatomopathologiste qui examine un frottis vaginal ou un fragment de tissu prélevé par chirurgie doit savoir que le spécimen provient d'une femme sous contraceptif oral combiné.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

L'utilisation des contraceptifs oraux combinés a été associée à une augmentation du risque des effets indésirables graves suivants :

- Thromboembolie artérielle
- Diagnostic de cancer du sein
- Tumeurs bénignes du foie (p. ex. hyperplasie nodulaire focale ou adénomes hépatiques)
- Hémorragie cérébrale
- Thrombose cérébrale
- Cancer du col utérin
- Néoplasie intraépithéliale du col de l'utérus
- Maladie de la vésicule biliaire, y compris calculs biliaires\*
- Carcinomes hépatocellulaires
- Hypertension
- Maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)
- Thrombose mésentérique
- Infarctus du myocarde
- Lésions neuro-oculaires (p. ex. thrombose rétinienne)
- Embolie pulmonaire
- Accident vasculaire cérébral

- Ischémie cérébrale transitoire
- Thrombophlébite
- Thrombose veineuse

\* Les contraceptifs oraux combinés peuvent aggraver une maladie de la vésicule biliaire existante ou en précipiter l'apparition chez des femmes qui ne présentaient aucun symptôme avant le début du traitement.

Les réactions indésirables suivantes ont également été signalées chez des femmes prenant des contraceptifs oraux combinés : Des nausées et des vomissements, habituellement les réactions indésirables les plus fréquentes, surviennent à une fréquence d'environ 10 % ou moins au cours du premier cycle. Les autres réactions sont en général moins fréquentes ou occasionnelles.

Les réactions indésirables suivantes, que l'on croit reliées à la prise du médicament, ont également été signalées chez des femmes prenant des contraceptifs oraux combinés :

- Aménorrhée
- Métrorragie
- Changements mammaires : douleur, sensibilité, distension, sécrétion
- Changement concernant l'ectropion et la sécrétion cervicales
- Accentuation de la courbure de la cornée
- Changement du flux menstruel
- Modifications du poids (gain ou perte)
- Chloasma (mélasme) pouvant persister
- Ictère cholestatique
- Diminution de la lactation lors de l'administration immédiatement après l'accouchement
- Dysménorrhée
- Rétention aqueuse ou œdème
- Symptômes gastro-intestinaux (tels que douleur abdominale, crampes et ballonnement)
- Céphalées, y compris migraines
- Lésion hépatocellulaire (p. ex. hépatite, dysfonctionnement hépatique)
- Intolérance aux lentilles cornéennes
- Troubles de l'humeur, y compris dépression
- Éruption cutanée (allergique)
- Diminution de la tolérance aux glucides
- Thrombose rétinienne
- Microrragie
- Stérilité temporaire après arrêt du traitement
- Vaginite, y compris candidose

Les réactions indésirables suivantes ont également été signalées chez des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés, mais leur association avec le médicament n'a été ni confirmée ni écartée :

- Acné
- Aggravation des varices

- Réactions anaphylactiques (réactions anaphylactoïdes, dont de très rares cas d'urticaire, d'œdème angioneurotique et de réactions graves accompagnées de symptômes respiratoires et circulatoires)
- Syndrome de Budd-Chiari
- Cataractes
- Troubles vasculaires cérébraux avec prolapsus valvulaire mitral
- Modifications de l'appétit (augmentation ou diminution)
- Changement de la libido
- Changement des taux sériques de lipides, dont hypertriglycémie
- Colite
- Anomalies congénitales
- Syndrome rappelant une cystite
- Diminution du taux sérique de folates\*\*
- Étourdissements
- Érythème polymorphe
- Érythème noueux
- Exacerbation de la chorée
- Exacerbation de la porphyrie
- Exacerbation du lupus érythémateux aigu disséminé
- Syndrome hémolytique et urémique
- Éruption hémorragique
- Carcinomes hépatocellulaires
- Hirsutisme
- Insuffisance rénale
- Colite ischémique
- Perte de cheveux
- Syndromes ressemblant au lupus
- Nervosité
- Névrite optique\*\*\*
- Pancréatite
- Syndrome prémenstruel
- Drépanocytose
- Vaginite

\*\* Le traitement par contraceptif oral combiné peut diminuer les taux sériques de folates.

\*\*\* La névrite optique peut entraîner une perte partielle ou complète de la vue.

### **Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques**

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

L'efficacité contraceptive et l'innocuité de la préparation de 0,15 mg de lévonorgestrel et de

0,03 mg d'éthinylœstradiol ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique menée par 17 chercheurs.

Un total de 1 084 femmes, dont 61,5 % chez qui la fécondité était prouvée, ont pris des comprimés renfermant 0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylœstradiol pendant 8 186 cycles complets au cours d'une période de 23 mois : 624 femmes ont complété 6 cycles, 283 femmes ont complété 12 cycles, 68 femmes ont complété 18 cycles et 6 femmes ont complété 23 cycles.

Les effets secondaires signalés concordent avec ceux qui sont couramment associés à l'emploi des contraceptifs oraux. Ils sont énumérés en fonction de leur pourcentage d'incidence par cycle (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques, Tableau I). Les effets secondaires signalés le plus souvent ont été : microrragie (8,6 %), métrorragie (6,9 %), céphalée ordinaire (5,5 %), dysménorrhée (3,4 %), symptômes gastro-intestinaux (2,3 %), acné (2,0 %), nausées (1,9 %), sensibilité mammaire (1,8 %), pertes vaginales (1,3 %), stimulation de l'appétit (1,1 %) et dépression (1,1 %). Ces symptômes étaient généralement bénins et ont diminué avec la durée du traitement.

**TABLEAU I - EFFETS SECONDAIRES PAR POURCENTAGE CHEZ LES PATIENTES TRAITÉES PAR  
LÉVONORGESTREL ET ÉTHINYLŒSTRADIOL**

<b>NOMBRE DE PARTICIPANTES : 1 084</b>	<b>CYCLE 1</b>	<b>CYCLE 2</b>	<b>CYCLE 3</b>	<b>CYCLE 6</b>	<b>CYCLE 12</b>	<b>CYCLE 18</b>	<b>CYCLE 20</b>	<b>TOTAL DES CYCLES : 8186</b>
Acné	5,5	3,1	2,4	1,6	1,4	---	---	2,0
Rash allergique	0,2	0,3	---	---	0,4	---	---	0,1
Diminution de l'appétit	0,7	0,3	0,3	0,6	---	---	---	0,3
Augmentation de l'appétit	2,1	1,2	1,7	1,4	0,4	---	---	1,1
Douleur au dos	2,1	1,4	1,5	0,3	0,4	---	---	1,0
Métrorragie	10,1	8,5	7,6	5,6	4,6	2,9	2,6	6,9
Sensibilité mammaire	4,0	2,4	2,4	1,0	2,1	---	---	1,8
Distension mammaire	2,0	0,7	0,7	0,5	0,4	---	---	0,6
Sécrétion mammaire	0,2	0,2	---	0,3	---	---	---	0,1
Chloasma ou mélasme	---	0,1	0,1	---	---	---	---	0,1
Dépression	2,0	1,3	0,6	1,1	1,4	1,5	---	1,1
Étourdissements	1,1	1,1	0,8	0,6	0,7	---	---	0,5
Dysménorrhée	6,3	3,5	4,3	2,4	2,8	1,5	---	3,4
Dyspareunie	0,5	0,3	0,2	---	---	---	---	0,1
Œdème	0,9	0,1	0,1	1,0	0,4	---	---	0,4
Fatigue	2,0	0,7	1,6	0,5	0,4	---	---	0,9
Symptômes gastro-intestinaux	5,6	2,9	3,4	1,8	1,4	---	---	2,3
Migraine	1,2	0,5	0,3	0,5	---	1,5	2,6	0,5
Céphalée ordinaire	9,6	5,4	5,8	4,8	4,6	8,8	7,9	5,5
Hirsutisme	0,3	---	---	---	---	---	---	---
Démangeaisons	1,4	0,3	0,7	0,6	0,4	---	---	0,6
Crampes dans les jambes	1,5	0,4	0,6	0,5	---	---	2,6	0,4
Diminution de la libido	0,9	1,2	1,2	0,5	0,4	---	---	0,7
Augmentation de la libido	0,6	0,1	0,2	---	---	---	---	0,2
Perte de cheveux	---	0,1	0,2	---	---	---	---	---
Nausées	6,9	2,1	1,3	0,8	2,1	1,5	---	1,9
Nervosité	1,8	0,7	0,6	0,6	0,4	---	---	0,7
Microrragie	16,2	10,6	8,4	7,5	5,3	4,4	2,6	8,6
Pertes vaginales	1,8	1,1	1,9	1,9	2,1	---	---	1,3
Vomissements	1,0	0,5	0,6	0,2	---	1,5	---	0,4

Des 1 084 patientes qui ont terminé un cycle, 128 (11,8 %) ont abandonné le traitement pour des raisons médicales, à savoir : métrorragie (25), céphalée ordinaire (15), acné (5), aménorrhée (4), dépression (10), symptômes gastro-intestinaux (5), migraine (4), diminution de la libido (5), nausées (7), nervosité (4), microrragie (8) et augmentation de poids (5). Pour chacune des raisons suivantes, deux sujets ont abandonné le traitement : chloasma ou mélasme, étourdissements, fatigue, crampes dans les jambes et plaintes banales multiples. Chacune des raisons suivantes a motivé un abandon : rash allergique, distension mammaire, changement dans la quantité du flux menstruel, changement dans la régularité du cycle, œdème, hirsutisme, perte de la libido, chute des cheveux et vomissements.

Puisque la préparation de 0,15 mg de lévonorgestrel et de 0,03 mg d'éthinylœstradiol est une préparation à teneur hormonale réduite du produit commercialisé renfermant 0,25 mg de lévonorgestrel et 0,05 mg d'éthinylœstradiol, seules des études cliniques courantes d'innocuité ont été effectuées en laboratoire. Aucun changement significatif de poids ni de la tension artérielle n'est survenu pendant l'utilisation des comprimés renfermant 0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylœstradiol.

### **Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques**

Les résultats des épreuves de laboratoire étaient en général dans les limites de la normale et ne présentaient aucune différence significative sur le plan clinique par rapport aux valeurs de laboratoire enregistrées avant le traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques, Tableau II).

**TABLEAU II**

<b>RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE</b>						
<b>INDICE</b>	<b>Avant le traitement (pourcentage)</b>			<b>Durant le traitement (pourcentage)</b>		
	<b>Faible</b>	<b>Normal</b>	<b>Élevé</b>	<b>Faible</b>	<b>Normal</b>	<b>Élevé</b>
<b><u>HÉMATOLOGIE</u></b>						
Hémoglobine	5,8	89,3	5,0	1,7	92,2	6,1
Hématocrites	12,8	86,8	0,4	9,1	90,5	0,4
Globules rouges	16,1	82,0	1,9	13,2	84,4	2,4
Globules blancs	6,4	88,7	5,0	7,0	88,1	4,9
Plaquettes	-	89,1	10,9	3,6	89,3	7,1
<b><u>BIOCHIMIE</u></b>						
Protéines totales	-	94,4	5,6	-	98,3	1,7
Albumine	0,4	99,6	-	0,9	99,1	-

<b>RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE</b>						
<b>INDICE</b>	<b>Avant le traitement (pourcentage)</b>			<b>Durant le traitement (pourcentage)</b>		
	<b>Faible</b>	<b>Normal</b>	<b>Élevé</b>	<b>Faible</b>	<b>Normal</b>	<b>Élevé</b>
Cholestérol	13,1	85,8	1,1	2,8	97,2	-
Azote uréique du sang	19,3	80,7	-	8,9	91,1	-
<b>BILAN HÉPATIQUE</b>						
Bilirubine totale	-	97,2	2,8	0,6	98,1	1,3
SGOT	3,9	93,5	2,5	-	97,3	2,7
SGPT	5,6	92,7	1,6	1,7	98,3	-
Phosphatase alcaline	1,8	89,1	9,2	1,3	98,7	-
<b>ANALYSE DES URINES</b>						
Poids spécifique	0,5	96,1	3,4	0,7	95,1	4,3
pH	2,6	93,0	4,4	1,6	93,9	4,6
Albumine urinaire	-	98,8	1,2	-	99,2	0,8
Glucose urinaire	-	99,8	0,2	-	99,7	0,3

Les résultats des analyses de frottis vaginaux étaient dans les limites de la normale, à l'exception de sept frottis effectués avant le traitement, et de six durant le traitement, qui tous étaient de classe III (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques, Tableau III). Les frottis subséquents de Papanicolaou effectués chez toutes les participantes sauf une étaient normaux. Au cours de cette étude, on a signalé le prélèvement de 11 biopsies cervicales chez 10 sujets, et toutes se sont révélées de caractère bénin, sans aucune preuve de malignité.

### **TABLEAU III**

#### **FROTTIS DE PAPANICOLAOU – PAR CLASSE**

<b>Avant le traitement</b>				<b>Durant le traitement</b>		
<b>CLASSE</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III-V</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III-V</b>
<b>Nombre</b>	926	71	7	681	79	6
<b>Pourcentage</b>	(92,2 %)	(7,1 %)	(0,7 %)	(88,9 %)	(10,3 %)	(0,8 %)

Des biopsies endométriales ont été effectuées par un chercheur chez 11 sujets pendant les 12 premiers cycles sous la préparation de 0,15 mg de lévonorgestrel et de 0,03 mg

d'éthinylœstradiol. Tous les prélèvements endométriaux ont manifesté le type inhibé d'un endomètre sain, inactif et asynchrone ne soutenant pas la nidation.

Des examens physiques effectués avant le traitement ainsi que régulièrement au cours du traitement ont complété le volet innocuité de cette étude. Ces examens ont révélé : masses mammaires (4), trouble convulsif (1), cystite (11), maladie de la vésicule biliaire (1), diathèse hémorragique (3), néphropathie (1), infection vaginale (25), varicosités (1) et maladie vénérienne (4).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

L'administration simultanée de contraceptifs oraux combinés et d'autres substances peut modifier la réaction prévue envers l'un ou l'autre des agents. Une diminution de la concentration sérique d'éthinylœstradiol peut faire augmenter l'incidence de métrorragie et d'irrégularités menstruelles et pourrait réduire l'efficacité du contraceptif oral combiné. Pendant l'usage concomitant de produits renfermant de l'éthinylœstradiol et de substances pouvant entraîner une diminution de la concentration sérique d'éthinylœstradiol, on recommande d'utiliser, en plus de la prise régulière de PORTIA, une méthode contraceptive auxiliaire non hormonale (comme des condoms et un spermicide). En cas d'usage prolongé de telles substances, il ne faudrait pas considérer les contraceptifs oraux combinés comme agent contraceptif principal.

Après l'arrêt de substances pouvant entraîner une diminution de la concentration sérique d'éthinylœstradiol, on recommande l'utilisation d'une méthode contraceptive auxiliaire non hormonale pendant au moins 7 jours. L'usage plus long d'une méthode contraceptive auxiliaire est souhaitable après l'arrêt de substances ayant entraîné l'induction d'enzymes microsomaux hépatiques et, de ce fait, la diminution de la concentration sérique d'éthinylœstradiol. Selon la posologie, la durée d'utilisation et la vitesse d'élimination de la substance inductrice, la suppression complète de l'induction enzymatique peut parfois prendre plusieurs semaines.

La réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux combinés, si elle se produit, touchera plus vraisemblablement les préparations à faible teneur hormonale. Il est important de vérifier tous les médicaments d'ordonnance ou en vente libre que prend une femme avant de lui prescrire un contraceptif oral combiné.

### **Exemples de substances pouvant diminuer la concentration sérique d'éthinylœstradiol :**

- Toute substance qui accélère le transit intestinal.
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) et le ritonavir, peut-être par induction d'enzymes microsomaux hépatiques.
- Substances inductrices d'enzymes microsomaux du foie, comme la rifampicine, la rifabutine, les barbituriques, la primidone, la phénylbutazone, la phénytoïne, la

dexaméthasone, la griséofulvine, le modafinil, certains inhibiteurs de protéase et le topiramate.

### **Exemples de substances pouvant augmenter la concentration sérique d'éthinylœstradiol :**

- Atorvastatine.
- Substances, comme l'acide ascorbique (vitamine C) et l'acétaminophène, qui inhibent par compétition la sulfatation dans la paroi gastro-intestinale.
- Les substances qui inhibent les isoenzymes 3A4 du cytochrome P450, comme l'indinavir, le fluconazole et la troléandomycine.
- L'administration concomitante de troléandomycine et d'un contraceptif oral combiné peut accroître le risque de cholestase intrahépatique.

L'éthinylœstradiol peut entraver le métabolisme d'autres médicaments en inhibant les enzymes microsomiales du foie ou en provoquant une conjugaison hépatique, en particulier une glucuroconjugaison. Par conséquent, les concentrations plasmatiques ou tissulaires peuvent augmenter (p. ex. cyclosporine, théophylline, corticostéroïdes) ou diminuer (p. ex. lamotrigine).

Chez les patientes traitées par la flunarizine, l'emploi de contraceptifs oraux a été associé à une augmentation du risque de galactorrhée.

On a signalé des cas de grossesse lorsqu'un COC était administré en concomitance avec certains antibiotiques (p. ex. ampicilline et autres pénicillines, tétracyclines).

L'emploi concomitant du traitement associant l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir, avec ou sans ribavirine, peut accroître le risque d'élévation du taux d'ALT (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique). En conséquence, les utilisatrices de COC doivent opter pour une autre méthode de contraception (p. ex. des contraceptifs contenant uniquement un progestatif ou des méthodes non hormonales) avant d'entreprendre un traitement par des anti-VHC en association tels que l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir, avec ou sans ribavirine. La prise de COC peut reprendre 2 semaines après la fin du traitement anti-VHC.

On doit consulter les renseignements thérapeutiques des médicaments que l'on prescrit en même temps pour en connaître les interactions possibles.

Pour connaître les interactions médicamenteuses possibles avec les contraceptifs oraux combinés, voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament : tableaux IV et V.

### **Interactions médicament-médicament**

<b>Tableau IV* : Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux</b>
-----------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Médicament</b>	<b>Mécanisme présumé</b>	<b>Mesure proposée</b>
Antibiotiques	Ampicilline Pénicilline	Hyperactivité intestinale	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive.
	Cotrimoxazole	Perturbation de la circulation entéro-hépatique, hyperactivité intestinale	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive.
	Rifabutine Rifampine	Accélération du métabolisme des progestatifs. Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfonamidés Tétracyclines	Induction des enzymes microsomaux hépatiques. Perturbation de la circulation entéro-hépatique, à l'exception des tétracyclines.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux et augmenter le risque d'ictère cholestatique.	
Anticonvulsivants	Carbamazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Topiramate	Induction des enzymes microsomaux hépatiques. Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la liaison des progestatifs et de l'éthinylœstradiol à la globuline liant les stéroïdes sexuels.	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (0,05 mg d'éthinylœstradiol), un autre médicament ou une autre méthode contraceptive.
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
Hypocholestérolémiant	Clofibrate	Diminution des triglycérides et du cholestérol sériques entraînant une réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Ritonavir	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode contraceptive.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la	Névirapine	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre

transcriptase inverse			méthode contraceptive.
Sédatifs et hypnotiques	Benzodiazépines Barbituriques Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive ou un contraceptif oral à plus forte dose.
Antacides		Diminution de l'absorption intestinale des progestatifs.	Espacer de 2 heures la prise de ces médicaments.
Autres médicaments	Phénylbutazone** Antihistaminiques** Analgésiques** Antimigraineux Préparations** Vitamine E	Réduction signalée de l'efficacité des contraceptifs oraux (à confirmer).	

\* D'après Dickey, R.P., (éd.) : «Managing Contraceptive Pill Patients», 5<sup>e</sup> édition, Creative Informatics Inc., Durant, Oklahoma, 1987.]

\*\* Voir Contraceptifs oraux, rapport 1994, Rapport du Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction présenté à la Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada.

<b>Tableau V* : Médicaments dont l'activité est modifiée par les contraceptifs oraux</b>			
<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Médicament</b>	<b>Mécanisme présumé</b>	<b>Mesure proposée</b>
Acide aminocaproïque		Théoriquement, on peut observer un état d'hypercoagulabilité parce que les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter d'utiliser ces deux médicaments en même temps.
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.
Agonistes alpha <sub>2</sub> -adrénergiques	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol et d'acétaldéhyde.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation et réduisent l'efficacité des anticoagulants. Ils peuvent toutefois en potentialiser l'action chez certaines patientes.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
Anticonvulsivants	Tous	Les œstrogènes peuvent accroître le risque de crises convulsives.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
Anticonvulsivants	Lamotrigène	La diminution du taux de lamotrigine peut occasionner des crises convulsives.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (d'autres éventuellement)	Accroissement des effets secondaires, p. ex. dépression. Augmentation de la concentration sérique en raison du ralentissement de la clairance.	Utiliser avec prudence.
Antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utiliser un œstroprogestatif à faible dose ou une autre méthode contraceptive. Mesurer la glycémie.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthildopa	Les œstrogènes favorisent la rétention sodée; 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 faudra peut-être augmenter la dose du médicament.
	Antipyrine	Perturbation du métabolisme.	Réduire la dose du médicament.
	AAS	L'AAS peut avoir moins d'effet chez les femmes recevant un traitement de courte durée par un contraceptif oral.	Lors d'un traitement de longue durée par l'AAS, il faudra peut-être en augmenter la dose.
Anti-VHC	Ombitasvir Paritaprèvir Ritonavir Dasabuvir	Risque accru d'élévation du taux d'ALT	L'usage concomitant est contre-indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS)
Bêtamimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Modifier la dose du médicament au besoin. Le retrait du contraceptif oral peut occasionner une activité excessive du médicament.
Caféine		Les contraceptifs oraux peuvent amplifier les effets de la caféine car ils perturbent le métabolisme hépatique de la caféine.	Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée de la concentration sérique.	Il faudra peut-être diminuer la dose.
Cyclosporine		Il peut y avoir augmentation de la concentration de cyclosporine et hépatotoxicité.	Surveiller le fonctionnement hépatique. Il faudra peut-être diminuer la dose de cyclosporine.
Hypocholestérolémiant	Clofibrate	Les contraceptifs oraux peuvent agir comme antagonistes. Ils peuvent également accélérer le métabolisme du clofibrate.	Il faudra peut-être augmenter la dose de clofibrate.
Méperidine		Possibilité d'une augmentation de l'effet analgésique et d'une dépression du SNC par suite d'un ralentissement du métabolisme de la méperidine.	Utiliser cette association avec prudence.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	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.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments semblables	L'œstrogène potentialise l'effet hyperprolactinémique de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou un contraceptif oral à plus faible dose. Advenant une galactorrhée ou une hyperprolactinémie, employer une autre méthode.
Vitamine B <sub>12</sub>		On a signalé que les contraceptifs oraux réduisent le taux sérique de vitamine B <sub>12</sub> .	Il faudra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément.

\* D'après Dickey, R.P., (éd.) : «Managing Contraceptives Pill Patients», 5<sup>e</sup> édition, Creative Informatics Inc., Durant, Oklahoma, 1987.

L'administration d'inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. le ritonavir) ou d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. la névirapine) en association avec les contraceptifs hormonaux combinés administrés par voie orale a fait l'objet d'études. Dans certains cas, on a observé une modification (augmentation ou diminution) significative des valeurs moyennes de la SSC d'œstrogène et de progestatif, ainsi qu'une possible perturbation du métabolisme hépatique. L'administration concomitante de ces substances peut nuire à l'efficacité et à l'innocuité des contraceptifs oraux. Les professionnels de la santé doivent consulter la monographie de l'inhibiteur de la protéase du VIH afin d'en connaître les interactions médicamenteuses possibles.

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune donnée publiée.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les préparations renfermant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent avoir un effet inducteur sur les enzymes hépatiques (cytochrome P450) et le transporteur de la glycoprotéine P, ce qui pourrait diminuer l'efficacité des stéroïdes contraceptifs ou occasionner des métrorragies.

### **Effets du médicament observés au cours des analyses de laboratoire**

L'interprétation des résultats de laboratoire doit tenir compte de la prise de contraceptifs oraux combinés.

Les paramètres suivants sont modifiés.

#### Fonctionnement hépatique

Épreuve à la bromosulfophtaléine (BSP)

SGOT et GGT

Phosphatase alcaline

Bilirubine sérique

Augmentation modérée

Faible augmentation

Augmentation variable

Augmentation, particulièrement dans les états prédisposant ou associés à l'hyperbilirubinémie

#### Coagulation

Facteurs II, VII, IX, X, XII et XIII

Facteur VIII

Augmentation

Légère augmentation

Agrégation et adhésion des plaquettes	Légère augmentation en réponse aux agents agrégants courants
Fibrinogène	Augmentation
Plasminogène	Légère augmentation
Antithrombine III	Légère diminution
Temps de Quick	Diminution
<u>Fonctionnement thyroïdien</u>	
Iode protéique sanguin	Augmentation
Thyroxine sérique totale (T <sub>3</sub> et T <sub>4</sub> )	Augmentation
Thyrotropine (TSH)	Aucun changement
Fixation de la T <sub>3</sub> libre aux résines	Diminution
<u>Fonctionnement corticosurrénalien</u>	
Cortisol plasmatique	Augmentation
Transcortine	Augmentation
Sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEAS)	Diminution
<u>Divers</u>	
Folate sérique	Diminution occasionnelle
Hyperglycémie provoquée	Diminution variable et normalisation après une période de 6 à 12 mois
Réponse insulínémique au glucose	Diminution légère ou modérée
Réponse du peptide C	Diminution légère ou modérée

## **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 et, par le fait même, la fréquence de biopsies mammaires.
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 des infections pelviennes aiguës et des grossesses ectopiques.
7. Les contraceptifs oraux auraient des effets sur l'endométriose.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### **PORTIA 21 – RÉGIME DE 21 JOURS**

Chaque cycle consiste en 21 jours de médication et en un intervalle de 7 jours sans médication (3 semaines de comprimés, une semaine sans comprimés).

La posologie pour la prise des comprimés PORTIA 21 consiste en un comprimé par jour pendant 21 jours consécutifs pour chaque cycle menstruel, tel que prescrit.

Pour le premier cycle de médication, on avise la patiente de prendre un comprimé PORTIA 21 par jour durant 21 jours consécutifs, en commençant le Jour 1 de son cycle menstruel, le Jour 5 ou le premier dimanche après le début des menstruations. (Pour le premier cycle seulement, le premier jour du flux menstruel est considéré comme le Jour 1). L'hémorragie de retrait se produit habituellement dans les 3 jours qui suivent l'arrêt de PORTIA 21.

La patiente commencera sa prochaine série de 21 comprimés PORTIA 21, ainsi que tous les traitements successifs, le même jour de la semaine que pour sa première série et en suivant le même schéma de 21 jours de comprimés et de 7 jours sans comprimés. Elle devra commencer à prendre ses comprimés 7 jours après l'interruption du traitement, que l'hémorragie de retrait soit terminée ou non.

#### **PORTIA 28 – RÉGIME DE 28 JOURS**

Chaque cycle consiste en 21 jours de comprimés roses PORTIA 28 (comprimés actifs), suivis par 7 jours de comprimés blancs inactifs (3 semaines de comprimés PORTIA 28, une semaine de comprimés inactifs).

La posologie pour la prise des comprimés PORTIA 28 consiste en un comprimé par jour pendant 21 jours consécutifs pour chaque cycle menstruel, tel que prescrit, suivis par la prise d'un comprimé inactif pendant 7 jours consécutifs, tel que prescrit.

Pour le premier cycle de médication, on avise la patiente de prendre un comprimé rose par jour durant 21 jours consécutifs, en commençant le Jour 1 de son cycle menstruel, le Jour 5 ou le premier dimanche après le début des menstruations. (Pour le premier cycle seulement, le premier jour du flux menstruel est considéré comme le Jour 1). Il faudra ensuite prendre un comprimé blanc par jour pendant les 7 jours consécutifs suivants. L'hémorragie de retrait se produit habituellement dans les 3 jours qui suivent l'arrêt des comprimés roses PORTIA 28, c'est-à-dire durant la semaine où la patiente prend les comprimés blancs inactifs. La patiente commencera sa prochaine série de 28 jours de comprimés, ainsi que tous les traitements successifs, le même jour de la semaine que pour sa première série. Elle continuera sa prochaine série de 28 comprimés immédiatement après la dernière série, que l'hémorragie de retrait soit terminée ou non. Puisqu'il n'existe pas de jours sans comprimé, la patiente n'a pas besoin de compter les jours entre les cycles.

### **Dose oubliée**

On doit aviser les femmes de suivre les instructions énoncées ci-dessous si elles ont oublié de prendre un ou plusieurs comprimés. Il faut leur dire de faire correspondre le nombre de comprimés omis et le moment où elles commencent à prendre les comprimés en fonction du type de régime qu'elles utilisent (21 ou 28 jours).

<b>CYCLE DÉBUTANT UN DIMANCHE</b>	<b>CYCLE DÉBUTANT UN AUTRE JOUR QU'UN DIMANCHE</b>
<b>Oubli d'un comprimé</b>	<b>Oubli d'un comprimé</b>
Prenez-le aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux comprimés le même jour.	Prenez-le aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux comprimés le même jour.
<b>Oubli de deux comprimés de suite</b>	<b>Oubli de deux comprimés de suite</b>
<b>Deux premières semaines :</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli, et deux comprimés le jour suivant.</li> <li>2. Ensuite, prenez un comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli.</li> </ol>	<b>Deux premières semaines :</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli, et deux comprimés le jour suivant.</li> <li>2. Ensuite, prenez un comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli.</li> </ol>
<b>Troisième semaine :</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche.</li> <li>2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli.</li> <li>4. Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche.</li> </ol>	<b>Troisième semaine :</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.</li> <li>2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli.</li> <li>3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</li> </ol>
<b>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, contactez votre médecin ou votre clinique.</b>	<b>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, contactez votre médecin ou votre clinique.</b>
<b>Oubli de trois comprimés de suite ou plus</b>	<b>Oubli de trois comprimés de suite ou plus</b>
<b>N'importe quand au cours du cycle 1 :</b>	<b>N'importe quand au cours du cycle 1 :</b>
1. Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au	1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et

<p>dimanche.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli.</li> <li>4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, contactez votre médecin ou votre clinique.</b></p>	<p>commencez-en un nouveau le même jour.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli.</li> <li>3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, contactez votre médecin ou votre clinique.</b></p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

La fiabilité des contraceptifs peut être réduite s'il y a omission de comprimés actifs et, en particulier, si l'omission se trouve à accroître l'intervalle sans médication. S'il y a coït au cours de la semaine précédant l'omission de comprimés actifs, il convient d'envisager la possibilité d'une grossesse.

### **Administration**

Comprimés oraux.

## **RECOMMANDATIONS SPÉCIALES CONCERNANT L'ADMINISTRATION**

### **Administration**

On recommande de prendre les comprimés PORTIA à la même heure tous les jours, de préférence après le souper ou au coucher.

Les comprimés PORTIA sont efficaces dès le premier jour de traitement s'ils sont pris tel qu'indiqué sous la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Si la prise des comprimés PORTIA débute en postpartum (elle ne devrait pas débiter avant le 28<sup>e</sup> jour suivant l'accouchement, chez une mère qui n'allait pas) ou après le premier jour du premier cycle menstruel, il ne faut pas se fier à l'action contraceptive de PORTIA tant que ne sont pas terminés les 7 premiers jours consécutifs d'administration. La possibilité d'ovulation et de conception avant le début du traitement est à envisager. Par conséquent, des méthodes contraceptives non hormonales (comme les condoms avec spermicide) devraient être utilisées au cours des 7 premiers jours de la prise des comprimés.

On doit informer la patiente de poursuivre le traitement si elle présente une métrorragie ou une microrragie. Ce type de saignement est habituellement transitoire et négligeable; toutefois, si le saignement persiste ou se prolonge, elle devrait consulter son médecin.

On doit aviser les femmes de suivre les instructions énoncées ci-dessous si elles ont oublié de prendre un ou plusieurs comprimés. Il faut leur dire de faire correspondre le nombre de comprimés omis et le moment où elles commencent à prendre les comprimés en fonction du type de régime qu'elles utilisent (21 ou 28 jours).

**Conseils en cas de vomissements ou de diarrhée**

Lors de vomissements survenant dans les 4 heures suivant la prise d'un comprimé, l'absorption pourrait être incomplète. Dans un tel cas, la marche à suivre indiquée au tableau précédent s'applique. La femme doit prendre les comprimés actifs additionnels nécessaires dans un autre distributeur.

**Lorsqu'aucun contraceptif hormonal n'était employé au cours du mois précédent**

La femme devrait commencer la prise des comprimés le premier jour de son cycle menstruel normal (c.-à-d. le premier jour des règles). Elle peut commencer à prendre les comprimés du 2<sup>e</sup> au 7<sup>e</sup> jour de son cycle menstruel, mais il est alors conseillé d'utiliser une méthode de contraception auxiliaire non hormonale telle qu'un condom avec spermicide pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

**Pour remplacer un autre contraceptif oral combiné**

Pour remplacer un autre contraceptif oral combiné, la femme devrait commencer la prise de PORTIA de préférence le lendemain de l'administration du dernier comprimé actif de son contraceptif oral combiné antérieur, ou au plus tard, le lendemain de la fin de l'intervalle habituel sans médication ou avec comprimés inactifs.

**Pour remplacer une méthode à base de progestatif seulement (comprimés, implant, dispositif intra-utérin ou injection)**

La femme peut interrompre n'importe quand une méthode à base de comprimés renfermant uniquement un progestatif et commencer dès le lendemain la prise de PORTIA. Elle doit commencer à prendre PORTIA le jour même du retrait d'un implant ou d'un dispositif intra-utérin (DIU) ou, si elle utilise un contraceptif injectable, le jour où devrait avoir lieu l'injection suivante. Dans tous les cas, il faut conseiller à la femme d'utiliser une méthode contraceptive auxiliaire non hormonale pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

**Après un avortement au cours du premier trimestre de la grossesse**

La femme peut commencer immédiatement la prise de PORTIA. Des mesures contraceptives additionnelles ne sont pas nécessaires.

**Après un accouchement ou un avortement au cours du deuxième trimestre de la grossesse**

Puisque la période qui suit immédiatement l'accouchement est associée à une augmentation du risque de thromboembolie, la prise de contraceptifs oraux combinés ne devrait pas débuter avant le 28<sup>e</sup> jour après l'accouchement chez une mère qui n'allait pas, ou un avortement au cours du deuxième trimestre de la grossesse. Il faut conseiller à la femme d'utiliser une méthode contraceptive auxiliaire non hormonale pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés. Si, toutefois, la femme a déjà eu des rapports sexuels, il faut éliminer la possibilité de grossesse avant le début de la prise d'un contraceptif oral combiné ou attendre la manifestation de la première menstruation.

## **SURDOSAGE**

Les symptômes d'un surdosage de contraceptifs oraux combinés chez l'adulte et chez l'enfant peuvent comprendre : nausées, vomissements, sensibilité mammaire, étourdissements, douleur abdominale, somnolence et fatigue; une hémorragie de retrait peut survenir chez la femme. Il n'existe aucun antidote spécifique et le traitement complémentaire d'un surdosage, le cas échéant, porte sur les symptômes.

Si un surdosage est soupçonné, on doit communiquer avec le centre antipoison régional.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

#### **Contraception orale**

PORTIA agit surtout par suppression des gonadotrophines résultant de l'activité œstrogénique et progestative de ses composantes; il inhibe ainsi l'ovulation, ce qui assure la contraception. Certaines études ont révélé des modifications de l'endomètre et de la glaire cervicale liées à l'utilisation de contraceptifs hormonaux. D'autres recherches devront toutefois être effectuées afin de déterminer de manière quantitative si ces modifications de l'endomètre et de la glaire cervicale observées lors de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés jouent un rôle dans la prévention de la grossesse..

Les progestatifs peuvent aussi exercer une activité œstrogénique, antiœstrogénique et androgénique. Lorsqu'il est combiné à un œstrogène, le progestatif influe de manière marquée sur l'activité biologique globale en produisant un effet synergique, cumulatif ou réducteur. Les comparaisons de l'activité progestative ne sont pas jugées scientifiquement valides, car il est impossible de comparer directement les effets d'un progestatif à ceux d'un autre<sup>28</sup>.

Une étude menée sur l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH), la progestérone et le 17 $\beta$ -œstradiol chez des patientes prenant une préparation renfermant 0,15 mg de *d*-norgestrel (sous forme racémique) et 0,03 mg d'éthinylœstradiol a démontré la réduction ou l'élimination du pic ovulatoire en milieu de cycle ainsi que des taux post-ovulatoires souvent associés à ces hormones et aux gonadotrophines respectivement. (Pour les concentrations plasmatiques de la progestérone pendant le traitement par une préparation de 0,15 mg de lévonorgestrel et de 0,03 mg d'éthinylœstradiol, voir ESSAIS CLINIQUES).

Les biopsies d'endomètre prises au cours du traitement par 0,25 mg de *d*-norgestrel (sous forme racémique) et 0,05 mg d'éthinylœstradiol ont révélé une séquence histologique au cours du cycle menstruel de stimulation épithéliale glandulaire précoce suivie plus tard d'une inhibition après la première moitié du cycle menstruel. (Pour les résultats des biopsies de l'endomètre pendant le traitement par une préparation de 0,15 mg de lévonorgestrel et de 0,03 mg d'éthinylœstradiol en comprimés, voir ESSAIS CLINIQUES).

Les études portant sur la glaire cervicale lors d'un traitement par 0,25 mg de *d*-norgestrel (sous forme racémique) et 0,05 mg d'éthinylœstradiol, ainsi que 0,0375 mg de *d*-norgestrel (sous forme racémique), sembleraient indiquer une absence de cristallisation en feuille de fougère de la glaire cervicale et une filance diminuée, des conditions défavorables à la pénétration et à la migration des spermatozoïdes.

Les résultats des essais sur la prolactine chez un groupe de 11 femmes ovulant normalement à qui on a administré 0,15 mg de *d*-norgestrel (sous forme racémique) et 0,03 mg d'éthinylœstradiol durant une période continue de trois mois n'ont indiqué aucune augmentation ou diminution cliniquement ou statistiquement significative des taux d'hormones au cours de la période d'utilisation du médicament, ni au cours du premier cycle après le traitement.

### **Pharmacocinétique**

Une étude sur le métabolisme du norgestrel marqué au <sup>14</sup>C a révélé que la plus grande partie de l'élimination du norgestrel par voie urinaire avait lieu le premier jour. Que le norgestrel ait été administré par voie orale ou intraveineuse, la vitesse d'élimination n'a pas varié. Le taux de radioactivité dans le plasma a chuté rapidement pendant les premières heures, et à la fin du deuxième jour, on ne pouvait déceler qu'une faible radioactivité. Cette étude et d'autres menées avec du norgestrel marqué et non marqué au <sup>14</sup>C ont démontré que la saturation de la double liaison en position 4,5, avec ou sans réduction concomitante du groupe 3-carbonyle en groupe 3-hydroxyle, est une réaction importante dans le métabolisme du produit.

### **Populations particulières et états pathologiques**

#### **Personnes âgées (> 65 ans) :**

PORTIA n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

#### **Enfants :**

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de lévonorgestrel à 0,15 mg et d'éthinylœstradiol à 0,03 mg ont été établies chez les femmes en âge de procréer. L'emploi de ce produit avant les premières règles n'est pas indiqué.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver entre 15 et 30 °C. Garder hors de la portée des enfants et des animaux.

Une fois entamées, les plaquettes de PORTIA 21 et de PORTIA 28 doivent être protégées de la lumière au moyen de l'étui protecteur fourni.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux d'égout ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures visent à protéger l'environnement.

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Ingrédients non médicinaux des comprimés PORTIA actifs : lactose anhydre, hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, FD et C bleu n° 1, FD et C rouge n° 40, polyéthylène glycol, polysorbate 80 et dioxyde de titane. Ingrédients non médicinaux des comprimés PORTIA inactifs : lactose anhydre, hypromellose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline.

Chaque plaquette PORTIA 21 contient 21 comprimés actifs pelliculés roses, ronds, biconvexes, non sécables portant l'inscription en creux « b » d'un côté et « 992 » de l'autre; chaque comprimé contient 0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylœstradiol.

Chaque plaquette PORTIA 28 contient 21 comprimés actifs pelliculés roses, ronds, biconvexes, non sécables portant l'inscription en creux « b » d'un côté et « 992 » de l'autre (chacun contenant 0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylœstradiol) et 7 comprimés inactifs blancs, ronds, biconvexes, non sécables portant l'inscription en creux « b » d'un côté et « 208 » de l'autre.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Dénominations communes : Lévonorgestrel et éthinylœstradiol

Noms chimiques :

Lévonorgestrel : 18,19-Dinorpregn-4-en-20-yn-3-one, 13éthyl-17-hydroxy-,(17 $\alpha$ )-(-)-

Éthinylœstradiol : 19-Norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol,(17 $\alpha$ )-

Formule moléculaire :

Lévonorgestrel :  $C_{21}H_{28}O_2$

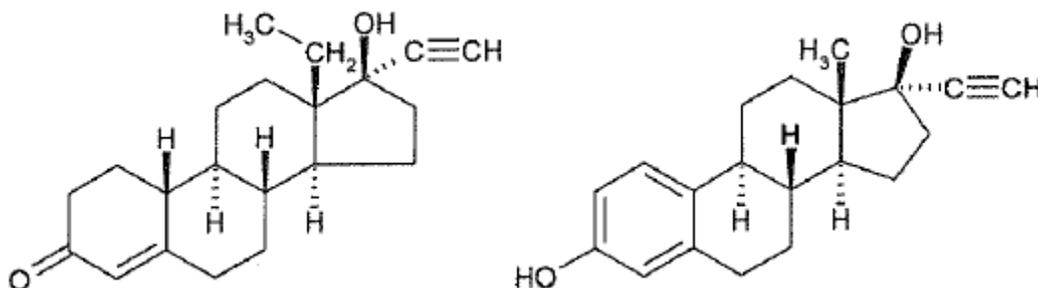
Éthinylœstradiol :  $C_{20}H_{24}O_2$

Masse moléculaire :

312,46

296,41

Formule développée :



LÉVONORGESTREL

ÉTHINYLŒSTRADIOL

Propriétés physicochimiques :

Solubilité :

Lévonorgestrel : Légèrement soluble dans l'alcool; pratiquement insoluble dans l'eau.

Éthinylœstradiol : Insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther, les huiles végétales et les solutions d'hydroxydes alcalins fixes.

Point de fusion :

Lévonorgestrel : 232 - 239 °C

Éthinylœstradiol : 180 - 186 °C

Propriétés biologiques :

Lévonorgestrel : Progestatif unique, totalement synthétique. Lévonorgestrel est le nom international, non breveté, de l'énantiomère biologiquement actif du norgestrel.

Éthinylœstradiol : Œstrogène semi-synthétique. La présence du groupement éthinyle en C17 sur le cycle D du noyau stéroïdien empêche la dégradation enzymatique de la molécule œstradiol, ce qui donne un composé actif par voie orale.

## ESSAIS CLINIQUES

Une seule étude de bioéquivalence a été menée. Il s'agissait d'une étude croisée avec répartition aléatoire menée chez 29 femmes à jeun qui portait sur trois traitements par une dose unique et comportait une période de sevrage thérapeutique de 28 jours entre les traitements. L'objectif de l'étude était de comparer la vitesse et le degré d'absorption des comprimés Portia (produit à l'essai) à ceux des comprimés Min-Ovral de Wyeth-Ayerst Canada (produit de référence) administrés à jeun, à raison de 2 comprimés x 0,15/0,03 mg.

Éthinylœstradiol (2 x 0,03 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	PORTIA	Min-Ovral (Wyeth-Ayerst Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (pg.h/mL)	1361,45 1434,64 (34,31)	1375,69 1434,30 (30,70)	98,96	94,49, 103,65
ASC <sub>I</sub> (pg.h/mL)	1563,56 1650,33 (36,30)	1573,26 1643,44 (31,53)	99,38	95,24, 103,71
C <sub>max</sub> (pg/mL)	139,42 147,13 (34,37)	136,26 140,59 (26,40)	102,32	97,05, 107,88
T <sub>max</sub> (h)*	1,74 (24,11)	1,53 (23,31)		
T <sub>½</sub> (h)*	17,22 (48,41)	17,12 (34,23)		

Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Lévonorgestrel (2 x 0,15 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	PORTIA	Min-Ovral (Wyeth-Ayerst Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (pg.h/mL)	60861,74 71775,37 (62,65)	57098,32 67080,06 (56,29)	106,59	98,29, 115,59
ASC <sub>I</sub> (pg.h/mL)	73572,75 86366,33 (68,38)	71352,67 81965,86 (58,98)	103,11	96,58, 110,08
ASC <sub>0-72h</sub> (pg.h/mL)	60860,81 69714,04 (54,26)	57392,79 65301,71 (49,21)	106,04	98,63, 114,01
C <sub>max</sub> (pg/mL)	5969,17 6347,68 (35,77)	4933,08 5255,60 (34,98)	121,00	113,48, 129,03
T <sub>max</sub> (h)*	1,32 (28,16)	2,14 (36,92)		
T <sub>½</sub> (h)*	28,62 (37,06)	30,53 (38,70)		

Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

L'efficacité contraceptive et l'innocuité d'une préparation de 0,15 mg de lévonorgestrel et de 0,03 mg d'éthinylœstradiol en comprimés ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique menée par 17 chercheurs.

Un système très détaillé de collecte de données a été utilisé, selon lequel les participantes notaient quotidiennement la prise des comprimés, ainsi que les saignements et les effets secondaires qu'elles présentaient. Elles visitaient leur médecin tous les 3 mois pour une évaluation régulière. Ce système contribuait à faire en sorte que tous les faits survenus durant l'étude étaient consignés de manière précise et complète, et qu'on ne perdait pas les sujets de vue. Des femmes ne présentant aucune contre-indication ont été recrutées dans l'étude selon un processus aléatoire et non sur une base sélective pouvant fausser les résultats.

Un total de 1 084 femmes, dont 61,5 % chez qui la fécondité était prouvée, ont utilisé une préparation de 0,15 mg de lévonorgestrel et de 0,03 mg d'éthinylœstradiol en comprimés pendant 8 186 cycles complets au cours d'une période de 23 mois : 624 femmes ont complété 6 cycles, 283 femmes ont complété 12 cycles, 68 femmes ont complété 18 cycles et 6 femmes ont complété 23 cycles.

Une grossesse considérée comme un échec de la méthode est survenue au cours du 8<sup>e</sup> cycle. Deux autres grossesses se sont produites respectivement durant les 3<sup>e</sup> et 13<sup>e</sup> cycles de traitement et ont été associées à l'omission de comprimés. Le taux global de grossesses calculé d'après la méthode du tableau de vie est de 0,88, et l'indice de Pearl est de 0,48 par 100 années-femmes. Le taux corrigé de grossesses calculé d'après la méthode du tableau de vie (en excluant les grossesses classées comme des échecs dus à la patiente) est de 0,22, et l'indice de Pearl corrigé est de 0,16 par 100 années-femmes. Ce taux a été noté malgré l'omission de comprimés au cours de nombreux cycles et, dans certains cas, de plus de 6 comprimés en un seul cycle.

Conformément au modèle généralement observé avec les contraceptifs oraux combinés, la préparation de 0,15 mg de lévonorgestrel et de 0,03 mg d'éthinylœstradiol en comprimés a favorisé le maintien d'un cycle menstruel régulier. La régulation du cycle, dont témoignent la longueur du cycle, la période de latence et la durée des menstruations, a été excellente. La durée moyenne du cycle menstruel a été de 28,4 jours (écart type : 4,8), et la durée moyenne des menstruations, de 4,3 jours (écart type : 1,2). Le temps de latence entre la prise du dernier comprimé d'un cycle et le début des règles était en moyenne de 2,1 jours (écart type : 1,3) dans 87,5 % des cycles.

L'incidence d'absence d'hémorragie de retrait (aménorrhée préthérapeutique) est faible lors d'un traitement par une préparation de 0,15 mg de lévonorgestrel et de 0,03 mg d'éthinylœstradiol en comprimés et correspond à 1,5 % du total des cycles. Cependant, s'il y a absence de règles, les mesures de diagnostic appropriées devraient être prises pour écarter la possibilité d'une grossesse. De plus, on devrait interrompre l'administration du médicament durant cette période et utiliser une méthode contraceptive de remplacement. On a démontré que le retour à la fécondité se faisait rapidement après l'arrêt de la préparation de 0,15 mg de lévonorgestrel et de

---

0,03 mg d'éthinylœstradiol. Parmi toutes les participantes ayant signalé le fait, 98,7 % ont été menstruées dans les 30 jours qui ont suivi l'arrêt du médicament, et 5 (1,3 %), dans les 60 jours.

On a effectué 64 dosages des taux plasmatiques de progestérone lors du traitement par la préparation de 0,15 mg de lévonorgestrel et de 0,03 mg d'éthinylœstradiol en comprimés; 60 ont révélé des valeurs anovulatoires, et 4, des valeurs ovulatoires. Aucune des 4 valeurs ovulatoires n'a été considérée reliée au médicament.

Dans l'ensemble, la préparation de 0,15 mg de lévonorgestrel et de 0,03 mg d'éthinylœstradiol en comprimés a été jugée comme un produit sûr, efficace et bien toléré chez la majorité des femmes, lorsque pris tel qu'indiqué.

### Généralités

Le tableau suivant fournit les taux de grossesse observés pour différentes méthodes de contraception, y compris l'absence de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviennent enceintes en un an.

**Tableau VI : Nombre de grossesses signalées par an chez 100 femmes**

Contraceptif oral combiné	Moins de 1 à 2
Dispositif intra-utérin (DIU) ou stérilet	Moins de 1 à 6
Condom avec spermicide (mousse ou gelée)	1 à 6
Minipilule	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec spermicide (mousse ou gelée)	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique ou toute autre méthode rythmique	2 à 20
Aucune contraception	60 à 85

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

Le norgestrel est un racémate, soit un mélange équimoléculaire d'énantiomères dextrogyres (*d*) et lévogyres (*l*). L'énantiomère *l* a été mis au banc d'essai dans un large éventail d'analyses biologiques, et son inactivité a été confirmée. L'énantiomère *d* (appelé lévonorgestrel) est responsable de toute l'activité biologique du norgestrel, puisque le lévonorgestrel s'est révélé deux fois plus puissant que le racémate dans les essais où le norgestrel a été efficace.

De nombreuses expérimentations biologiques ont été réalisées avec le norgestrel, seul et en association avec l'éthinylœstradiol, chez le rat, la souris, le lapin, le chien et le singe.

Lors des tests sur la modification de l'endomètre secondaire au progestatif chez le lapin, le norgestrel administré par voie sous-cutanée s'est révélé environ neuf fois plus actif que la progestérone et environ 100 fois plus actif que la noréthistérone par voie orale ou sous-cutanée. Contrairement à la noréthistérone, qui est inactive, le norgestrel maintient la gestation chez des rates de laboratoire ovariectomisées et provoque le développement des glandes de l'endomètre chez les lapines, s'il est administré directement dans la lumière utérine. Les activités du norgestrel sont semblables à celles de la progestérone dans une batterie de tests biologiques. Bien que certains effets androgéniques, caractéristiques de nombreux produits apparentés à la 19-nortestostérone, soient évidents aux doses élevées, le norgestrel est dépourvu de tels effets aux doses habituellement employées en clinique, et la marge séparant les effets progestatifs des effets androgènes est plus notable pour le norgestrel que pour les composés apparentés. Le norgestrel n'est pas un composé œstrogénique et n'est apparemment pas transformé en œstrogène *in vivo*; c'est un antioestrogène extrêmement puissant. Administré en association avec l'éthinylœstradiol, le norgestrel a tendance à augmenter les effets de l'œstrogène, tandis que l'œstrogène modifie les effets du progestatif. Chez la rate, la suppression de la fertilité provoquée par l'association norgestrel-éthinylœstradiol est suivie du retour à la normale de la fertilité et de la fécondité.

D'autres expériences ont été menées chez des animaux de laboratoire en vue d'évaluer les effets endocriniens et l'innocuité de l'association norgestrel-éthinylœstradiol administrée à des doses approchant celles des posologies cliniques (en mg/kg). Des effets métrotrophiques (développement et croissance des glandes utérines) ont été très clairement démontrés. Le blocage des gonadotrophines hypophysaires peut être provoqué par la seule composante œstrogénique à la gamme posologique clinique; cet effet hypophysaire ne semble pas être modifié par l'ajout du progestatif.

Les propriétés suivantes, observées avec des doses élevées de norgestrel ou de l'association norgestrel-éthinylœstradiol, étaient absentes aux doses se rapprochant de la gamme posologique clinique : maintien de la gestation chez les rates ovariectomisées; retard de la mise bas chez les rates gravides; modifications liées à l'œstrogène sur les frottis vaginaux de la souris; effets antioestrogéniques sur la croissance de l'utérus ou les frottis vaginaux de la souris; effets androgéniques, myotrophiques ou de masculinité fœtale chez la rate; effets antinidatoires chez la rate; involution thymolymphatique chez la souris; effets minéralocorticoïdes chez la rate et la chienne et effets antiminéralocorticoïdes chez la rate. À aucune dose, le produit n'a exercé d'effet glucocorticoïde (glycogène hépatique chez la rate) ou anti-inflammatoire (poche de Selye, tests de la TBR-arthritis ou de l'implant de granulome).

### **Pharmacologie chez l'humain**

Les progestatifs peuvent aussi exercer une activité œstrogénique, antioestrogénique et androgénique. Lorsqu'il est combiné à un œstrogène, le progestatif influe de manière marquée sur l'activité biologique globale en produisant un effet synergique, cumulatif ou réducteur. Les comparaisons de l'activité progestative ne sont pas jugées scientifiquement valides, car il est impossible de comparer directement les effets d'un progestatif à ceux d'un autre<sup>28</sup>.

Une étude menée sur l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH), la progestérone et le  $17\beta$ -œstradiol chez des patientes prenant une préparation renfermant 0,15 mg de *d*-norgestrel (sous forme racémique) et 0,03 mg d'éthinylœstradiol a démontré la réduction ou l'élimination du pic ovulatoire en milieu de cycle ainsi que des taux post-ovulatoires souvent associés à ces hormones et aux gonadotrophines respectivement. (Pour les concentrations plasmatiques de la progestérone pendant le traitement par 0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylœstradiol en comprimés, voir ESSAIS CLINIQUES).

Les biopsies d'endomètre prises au cours du traitement par 0,25 mg de *d*-norgestrel (sous forme racémique) et 0,05 mg d'éthinylœstradiol ont révélé une séquence histologique au cours du cycle menstruel de stimulation épithéliale glandulaire précoce suivie plus tard d'une inhibition après la première moitié du cycle menstruel. (Pour les résultats des biopsies de l'endomètre pendant le traitement par 0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylœstradiol, voir ESSAIS CLINIQUES).

Les études portant sur la glaire cervicale lors d'un traitement par 0,25 mg de *d*-norgestrel (sous forme racémique) et 0,05 mg d'éthinylœstradiol, ainsi que 0,0375 mg de *d*-norgestrel (sous forme racémique), sembleraient indiquer une absence de cristallisation en feuille de fougère de la glaire cervicale et une filance diminuée, des conditions défavorables à la pénétration et à la migration des spermatozoïdes.

Les résultats des essais sur la prolactine chez un groupe de 11 femmes ovulant normalement à qui on a administré 0,15 mg de *d*-norgestrel (sous forme racémique) et 0,03 mg d'éthinylœstradiol durant une période continue de trois mois n'ont indiqué aucune augmentation ou diminution cliniquement ou statistiquement significative des taux d'hormones au cours de la période d'utilisation du médicament, ni au cours du premier cycle après le traitement.

Une étude sur le métabolisme du norgestrel marqué au  $^{14}\text{C}$  a révélé que la plus grande partie de l'élimination du norgestrel par voie urinaire avait lieu le premier jour. Que le norgestrel ait été administré par voie orale ou intraveineuse, la vitesse d'élimination n'a pas varié. Le taux de radioactivité dans le plasma a chuté rapidement pendant les premières heures, et à la fin du deuxième jour, on ne pouvait déceler qu'une faible radioactivité. Cette étude et d'autres menées avec du norgestrel marqué et non marqué au  $^{14}\text{C}$  ont démontré que la saturation de la double liaison en position 4,5, avec ou sans réduction concomitante du groupe 3-carbonyle en groupe 3-hydroxyle, est une réaction importante dans le métabolisme du produit.

## **MICROBIOLOGIE**

Sans objet.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Des études ont été menées sur la toxicité aiguë avec l'administration par voie orale, intrapéritonéale et sous-cutanée de lévonorgestrel seul, d'éthinylœstradiol seul et des deux médicaments associés dans un rapport 5:1 respectivement. Les résultats sont présentés au tableau suivant.

Tableau VII : TOXICITÉ AIGUË				
ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	LD <sub>50</sub>		
		LÉVONORGESTREL	ÉTHINYLŒSTRADIOL	LÉVONORGESTREL + ÉTHINYLŒSTRADIOL (5+1)
Souris	orale	> 4,0 g/kg	> 2,5 g/kg	> 2,5 g/kg
Souris	i.p.	> 3,9 g/kg	0,69 g/kg	1,32 - 1,65 g/kg
Souris	s.c.	> 4,0 g/kg	> 2,6 g/kg	> 2,5 g/kg
Rat	orale	> 4,0 g/kg	Susp. > 5,0 g/kg solution 1,5 g/kg	> 2 g/kg
Rat	i.p.	> 5,0 g/kg	0,97 g/kg	env. 2 g/kg
Rat	s.c.	> 4,0 g/kg chute de poils		> 2 g/kg
Chien	orale		> 1,0 g/kg	

Les deux composés se sont révélés pratiquement non toxiques lors des études de toxicité aiguë.

### **Toxicité chronique**

Voir TOXICOLOGIE, Toxicité chronique, Tableau VIII.

**Tableau VIII : TOXICITÉ CHRONIQUE**

ESPÈCES	MÉDICAMENTS DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	DURÉE D'ADMINISTRATION	SYMPTÔMES	HISTOPATHOLOGIE
<b>RAT</b> 16/sexe/groupe	<b>Norgestrel</b> Orale - mg/kg 0,0001 %, 0,0005 %, 0,0025 %	26 semaines	Aucun signe ni symptôme de toxicité.	Pas de modifications histopathologiques.
	<b>Lévonorgestrel</b> Orale – mg/kg 0,00005 %, 0,00025 %, 0,00125 %	26 semaines	Prise de poids significativement moindre chez les femelles avec la faible dose; aucun autre signe de toxicité.	Aucune anomalie.
<b>CHIEN</b> 16/sexe/groupe	<b>Lévonorgestrel</b> Orale - mg/kg 0,05, 0,1, 0,5	26 semaines	Absence d'œstrus chez le chien; grossissement des glandes mammaires chez tous les chiens sauf 2 femelles et 8 mâles. Rubéfaction et gonflement du clitoris fonction de la dose. Diminution significative du taux de cholestérol chez tous les groupes.	Aucun effet associé au médicament en ce qui concerne les yeux, l'ECG, les fonctions hémostatiques, l'analyse des urines ou le poids des organes.
<b>CHIEN</b> 16 femelles/ Dose	<b>Norgestrel</b> Orale – mg/kg 0,0, 0,003, 0,015, 0,0375	7 ans, en continu	Œstrus inhibé chez tous les groupes sauf celui recevant la faible dose. Agrandissement de l'utérus et hyperplasie de l'endomètre à 0,015 et 0,0375 mg/kg.	Dose de 0,0375 mg : kystes et absence de phase lutéale chez de nombreuses chiennes; cancer des glandes mammaires chez une chienne).
	<b>Lévonorgestrel</b> Orale – mg/kg 0,5	7 ans, cyclique	Gonflement du clitoris chez la majorité des chiennes. Faibles taux d'hématocrite et d'hémoglobine ou augmentation significative du taux de SGPT. Hausse du taux de fibrinogène.	Augmentation des adénomes mammaires bénins. Un cas d'adénocarcinome. Nombreux kystes vaginaux et absence de phase lutéale.
<b>CHIEN</b> 16 femelles/ dose	<b>Lévonorgestrel</b> Orale – mg/kg 0,01, 0,05, 0,125	7 ans, cyclique	Aucune observation inattendue. Des effets associés au médicament ont été observés uniquement aux fortes doses. Ces effets touchaient le système endocrinien et ont été jugés en relation avec les effets pharmacologiques recherchés d'un progestatif.	Aucun changement associé au médicament constaté lors de la nécropsie.
<b>SINGE RHÉSUS</b> 16 femelles/ dose	<b>Norgestrel</b> Orale – mg/kg 0,0, 0,003, 0,015, 0,075	10 ans (120 mois) en continu	Écoulement vaginal rouge moins fréquent chez les groupes recevant 0,015 et 0,075 mg/kg.	Nodules mammaires chez trois animaux à la dose de 0,075 mg/kg, un à la dose de 0,003 mg/kg et un à la dose de 0,015 mg/kg.
	<b>Lévonorgestrel</b> Orale – mg/kg 1,0	cyclique - (21 jours) 10 ans (120 mois)	Écoulement vaginal rouge plus fréquent durant la période sans hormones. Hausse du taux de fibrinogène.	Nodule mammaire chez un animal.
<b>SOURIS</b> 40/sexe/dose	<b>I Norgestrel</b> <b>II Éthinylestradiol</b> <b>III Norgestrel + éthinylestradiol (10 + 1)</b> Orale – mg/kg 0,02 + 0,002, 0,7 + 0,07, 2,0 + 0,2, 3,0 + 0,3	80 semaines	Éthinylestradiol : diminution du gain de poids dans les groupes recevant les trois plus fortes doses. Association : diminution du gain de poids dans les groupes recevant les trois plus fortes doses. Norgestrel : aucun effet.	Éthinylestradiol : augmentation significative de tumeurs malignes; lymphocarcinomes chez les mâles; tumeurs interstitielles chez les femelles. Association : aucune différence. Norgestrel : aucun effet tumorigène significatif.
<b>RAT</b> 40/sexe/dose	<b>I Norgestrel</b> <b>II Éthinylestradiol</b> <b>III Norgestrel + éthinylestradiol (10 + 1)</b> Orale – mg/kg 0,02 + 0,002, 0,5 + 0,05, 2,0 + 0,2	104 semaines	Norgestrel : aucun effet. Éthinylestradiol : diminution du gain de poids fonction de la dose. Association : diminution du gain de poids fonction de la dose.	Augmentation significative de tumeurs mammaires malignes et bénignes par rapport aux animaux témoins chez les mâles et les femelles recevant les deux plus fortes doses d'éthinylestradiol seul ou combiné au norgestrel. Altérations hématologiques : un cas de leucémie dans le groupe recevant la faible dose de l'association.
<b>CHIEN</b> 12 femelles/ dose	<b>I Norgestrel</b> <b>II Éthinylestradiol</b> <b>III Norgestrel + éthinylestradiol</b> Orale – mg/kg I 0,1 – 0,25 II 0,01 III 0,1 + 0,025, 0,1 + 0,01, 0,25 + 0,025	7 ans	Norgestrel : augmentation du poids corporel à la dose de 0,1 mg/kg. Hausse légère ou moyenne du taux de SGPT dans les groupes traités; augmentation du taux de fibrinogène chez certains animaux. Inhibition de l'œstrus avec le norgestrel seul ou combiné à l'éthinylestradiol.	Norgestrel : augmentation d'adénomes mammaires fonction de la dose. Indication possible d'une augmentation d'adénomes bénins et de papillomes intracanalaires après l'administration de fortes doses de norgestrel.
<b>SINGE RHÉSUS</b> 16 femelles/ dose	<b>I Norgestrel</b> <b>II Éthinylestradiol</b> <b>III Norgestrel + éthinylestradiol</b> Orale – mg/kg	10 ans	Augmentation de l'accroissement pondéral dans le groupe recevant 0,5 mg/kg de norgestrel. Hausse du taux de fibrinogène chez les singes recevant le norgestrel seul ou en association avec l'éthinylestradiol. Incidence plus élevée de dépigmentation rétinienne dans les groupes traités par l'éthinylestradiol seul ou	Aucune anomalie.

	I 0,02, 0,1, 0,5 II 0,002, 0,01, 0,05 III 0,02 + 0,002, 0,1 + 0,01, 0,5 + 0,05		combiné au norgestrel.	
--	--------------------------------------------------------------------------------------	--	------------------------	--

## **Reproduction et tératologie**

À la gamme posologique clinique, le norgestrel, l'éthinylœstradiol et les deux médicaments administrés en association n'ont pas exercé d'effets manifestes sur les rates gravides, leur gestation, leur progéniture ou la fonction de reproduction de leurs descendants.

Aux doses se rapprochant de la gamme posologique clinique, ni le norgestrel, ni l'éthinylœstradiol, seuls ou jumelés, n'ont eu d'effets manifestes sur les rates en lactation, le processus de lactation ou les ratons allaités.

Aux doses cliniques ou dépassant la gamme posologique clinique, on a observé une faible augmentation liée à la dose du nombre de fœtus anormaux chez les souris traitées pendant la gestation avec des combinaisons de norgestrel-éthinylœstradiol dans un ratio de 5:1. Les anomalies comprenaient : yeux restés ouverts, fissure de la voûte palatine, exencéphalie et hernie ombilicale. Chez les lapines ayant reçu au cours de la gestation des doses de norgestrel et d'éthinylœstradiol à l'intérieur de la gamme clinique et au-delà, le médicament n'a démontré aucun pouvoir tératogène.

## RÉFÉRENCES

1. Allen HH. Clinical assessment of a low dose estrogen low dose progestogen combined oral contraceptive. *Curr Med Res Opin* 1974;2:101-108.
2. Binkley KE, Davis A, 3<sup>rd</sup>. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(3);546-50. estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(3);546-50.
3. 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. *AmJ Med* 2003;114(4);294-8.
4. Boyo 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.
5. Dionne P, Vickerson F. A double-blind comparison of two oral contraceptives containing 50 µg and 30 µg ethinyl estradiol. *Curr Ther Res* 1974;16:281-288.
6. Drugs taken with oral contraceptives. *Br Med J* 1967;1:287.
7. Fotherby K. A metabolic assessment of different oral contraceptives. *J Obstet Gynecol.* 1983; 3, Suppl 2:S77 -S82.
8. Fotherby K. Oral contraceptives, lipids and cardiovascular disease. *Contraception* 1985;31 (4):367-394.
9. Francis WG, Dalziel D. Accidental ingestion of oral contraceptives by children. *Can Med Assoc J* 1965;92: 191.
10. 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
11. 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. *N Engl J Med* 1990;323:1375-1381.
12. Goldzieher JW. Advances in oral contraception. An international review of levonorgestrel and ethinyl estradiol. *J Reprod Med* 1983;28(1), Suppl.: 53-56.

13. Greenblatt RB. An interpretation of oral contraceptive epidemiologic studies. In: Brosens I, ed. *New considerations in oral contraception*. New York: Biomedical Information Corporation Publications, 1982:3-20.
14. Guillebaud J. The 150/30 formulation: experience in the United Kingdom. *J Reprod Med* 1983;28(1):66-70.
15. Haspels AA. Clinical experience with a low-dose contraceptive agent: European studies. *J Reprod Med* 1983;28(1):71-76.
16. Heikkila K, Haukkamaa M, Luukkainen T. Levonorgestrel in milk and plasma of breast-feeding women with a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception*. 1982; 25(1):41-49.
17. Hull VJ: The effects of hormonal contraceptives on lactation: Current findings, methodological considerations, and future priorities. *Stud Fam Plann* 12(4): 134-155, 1981.
18. Jones RC, Singer AC, Edgren RA. The biological activities of norgestrel and its enantiomers. *Int J Fertil* 1979;24 (1):39-43.
19. Jones RC, Corbin A. Preclinical endocrinology of levonorgestrel, an orally active progestational agent. (Données internes). Wyeth-Ayerst Canada Inc., North York, Ontario, Canada. 1981.
20. Koetsawang S: The effects of contraceptive methods on the quality and quantity of breast milk. *Int J Gynecol Obstet* 25(Suppl) 1987: 115-127.
21. 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.
22. Lonnerdal B et al: Effect of oral contraceptives on composition and volume of breast milk. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 816-824.
23. Moggia AV. Contraception with levonorgestrel, 0.15 mg, and ethinyl estradiol 0.03 mg: clinical studies in Latin America. *J Reprod Med*. 1983;28(1):77-80.
24. Multi-centre clinical trial (levonorgestrel 0.15 mg + ethinyl estradiol 0.03 mg). U.S.A. (Données internes). Wyeth-Ayerst Canada Inc., North York, Ontario, Canada.

25. Nilsson S et al: Ethinyl estradiol in human milk and plasma after oral administration. *Contraception* 1978; 17(2): 131-139.
26. Nilsson S et al: d-Norgestrel concentrations in maternal plasma, milk and child plasma during administration of oral contraceptives to nursing women. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129(2): 178-184.
27. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angiodema; a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161(20):2417-29.
28. Contraceptifs oraux, rapport 1994 : Rapport du comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction présenté à la Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada.
29. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray R, Hsu J-P, Vessey MP. General summary of findings; general conclusions; implications, In: *The Walnut Creek Contraceptive Drug Study; a prospective study of the side effects of oral contraceptives. Volume III: An interim report; a comparison of disease occurrence leading to hospitalization or death in users and nonusers of oral contraceptives.* NIH Publication No. 81-564. Bethesda (MD): US Department of Health, Education, and Welfare, Centre for Population Research; 1981. p.211-38
30. Realini JP, Goldzieher JW. Oral contraceptives and cardiovascular disease: a critique of the epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 152(6):729-798.
31. Rozenbaum H. Relationships between chemical structure and biological properties of progestogens. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142(6), Part 2:719-724.
32. Sondheimer S. Metabolic effects of the birth control pill. *Clin Obstet Gynecol* 1981 ;24(3):927 -941.
33. Sturtevant FM. Breast cancer and oral contraceptives. (Correspondence). *Lancet* November 12, 1983; 1145.
34. Sturtevant FM. Breast cancer and oral contraceptives: critique of the proposition that high potency progestogen products confer excess risk. *Biomed Pharmacother* 1984;38:371-379.
35. 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.
36. The Centres for Disease Control, Cancer and Steroid Hormone Study. Long-term oral contraceptive use and the risk of breast cancer. *JAMA* 1983;249: 1591-1595.

37. Toddywalla VS et al: Release of 19-nor-testosterone type of contraceptive steroids through different drug delivery systems into serum and breast milk of lactating women. *Contraception* 1980; 21(3): 217-223.
38. Toxicity of oral contraceptives. *Br Med J* 1967; 1:38.
39. 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.
40. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva: World Health Organization, Reproductive Health and research; 2004:1-176
41. Woutersz TB. A new low estrogen, low progestogen combined oral contraceptive. *Curr Med Res Opin* 1974;2:95.
42. Monographie de Min-Ovral<sup>MD</sup> 21 et Min-Ovral<sup>MD</sup> 28, Wyeth Canada (date de révision : 4 décembre 2018), n° de contrôle : 219902.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR L'UTILISATRICE**

**PrPORTIA® 21 et PrPORTIA® 28**

Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol USP  
(21 comprimés et 28 comprimés)

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

femmes sur 100 qui deviendraient enceintes au cours d'une année.

**Taux de grossesse par 100 femmes par année :**

Pilule combinée	moins de 1 à 2
Dispositif intra-utérin (DIU ou stérilet)	moins de 1 à 6
Condom avec spermicide (gel ou mousse)	1 à 6
Minipilule	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec spermicide (gel ou mousse)	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique ou toute autre méthode rythmique	2 à 20
Aucune contraception	60 à 85

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

Pour la prévention de la grossesse.

**Les effets de ce médicament :**

PORTIA est une pilule anticonceptionnelle (contraceptif oral, anovulant) qui contient deux hormones sexuelles féminines (le lévonorgestrel et l'éthinylœstradiol). On a démontré que ce produit est très efficace pour prévenir la grossesse, lorsqu'il est pris selon les directives 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 (ouverture étroite à l'extrémité inférieure de l'utérus), ce qui a pour effet de ralentir la progression des spermatozoïdes à travers le mucus pour atteindre l'utérus.

**Efficacité des contraceptifs oraux**

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

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

Un taux d'efficacité de 99 % signifie que si 100 femmes prenaient des contraceptifs oraux pendant un an, une femme du groupe deviendrait enceinte.

Le risque de grossesse augmente si le contraceptif oral est utilisé incorrectement.

**Autres moyens de prévenir la grossesse**

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

Le tableau suivant donne les taux de grossesse observés pour différentes méthodes de contraception, y compris l'absence de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de

parce que toutes les femmes n'utilisent pas une méthode contraceptive avec la même attention et la même régularité. (Cette observation ne s'applique pas aux DIU puisqu'ils sont posés dans l'utérus.) Les femmes qui font preuve de rigueur peuvent s'attendre à des taux de grossesse se situant dans les valeurs inférieures. Les autres peuvent s'attendre à des taux qui se situent davantage dans le milieu de la fourchette.

L'utilisation efficace de méthodes de contraception autres que les contraceptifs oraux et les DIU nécessite plus d'efforts que le fait de prendre un seul 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 :**

Les contraceptifs oraux ne conviennent pas à toutes les femmes. Chez un petit nombre d'entre elles, des effets indésirables graves peuvent survenir. Votre médecin sera en mesure de vous dire s'il y a des risques dans votre cas. Si vous consultez un autre médecin, dites-lui que vous prenez un contraceptif oral en précisant qu'il s'agit de PORTIA. La prise d'un contraceptif oral exige toujours la surveillance d'un médecin.

**Vous ne devez pas prendre PORTIA** si vous avez actuellement, ou si vous avez eu dans le passé, l'une des affections suivantes :

- Crise cardiaque, douleur à la poitrine (angine) ou accident vasculaire cérébral;
- Caillots de sang dans les jambes (thrombophlébite), les poumons (embolie pulmonaire), les yeux ou ailleurs;
- Troubles de la coagulation sanguine héréditaires ou acquis;
- Cancer du sein ou des organes génitaux, confirmé ou présumé, ou certains cancers œstrogénodépendants;
- Saignements vaginaux inexplicables (jusqu'à ce que votre médecin pose un diagnostic);
- Perte partielle ou totale de la vue, ou autres troubles de la vision causés par une maladie vasculaire (maladie des vaisseaux sanguins de l'œil);
- Maladie du foie ou tumeur du foie bénigne ou maligne;
- Jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux) ou maladie du foie encore active;

- Valvulopathie (trouble d'une valve cardiaque) ou trouble du rythme cardiaque pouvant être associé à la formation de caillots sanguins;
- Diabète ayant des répercussions sur votre circulation;
- Migraines accompagnées de symptômes neurologiques, et notamment d'aura (trouble visuel ou sensoriel);
- Hypertension non maîtrisée;
- Hypersensibilité (allergie) à l'un des composants de PORTIA (comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol) (voir *Les ingrédients non médicinaux importants*);
- Grossesse confirmée ou présumée. Ne prenez pas de contraceptifs oraux si vous croyez être enceinte. Ils n'empêcheront pas la grossesse de se poursuivre. Aucune donnée ne prouve toutefois que les contraceptifs oraux peuvent causer du tort à l'enfant à naître s'ils sont pris par inadvertance en début de grossesse;
- Pancréatite associée à une hypertriglycéridémie grave. La pancréatite est une inflammation du pancréas qui se manifeste par une douleur abdominale. L'hypertriglycéridémie grave correspond à un taux très élevé de triglycérides dans le sang pouvant ne comporter aucun symptôme.
- Hépatite C pour laquelle vous recevez un traitement anti-VHC (virus de l'hépatite C) composé d'une association d'ombitasvir, de paritaprévir, de ritonavir et de dasabuvir, avec ou sans ribavirine.

**Les ingrédients médicinaux sont :**

Le lévonorgestrel et l'éthinylœstradiol.

**Les ingrédients non médicinaux importants sont :**

Chaque comprimé actif de PORTIA contient les ingrédients suivants : AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, lactose anhydre, polyéthylène glycol, polysorbate 80 et stéarate de magnésium. Chaque comprimé inactif de PORTIA contient les ingrédients suivants : cellulose microcristalline, hypromellose, lactose anhydre et stéarate de magnésium.

**Les formes pharmaceutiques sont :**

Les comprimés PORTIA sont offerts dans des schémas posologiques de 21 jours (PORTIA 21) et de 28 jours (PORTIA 28).

PORTIA 21 : Chaque plaquette contient 21 comprimés actifs roses renfermant chacun 0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylœstradiol.

PORTIA 28 : Chaque plaquette contient 21 comprimés actifs roses renfermant chacun 0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylœstradiol, et 7 comprimés inactifs blancs.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

**La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves associés au cœur et aux vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux âgées de plus de 35 ans. Les femmes qui utilisent un contraceptif oral ne devraient pas fumer.**

**Les contraceptifs oraux NE PROTÈGENT PAS contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris l'infection à VIH et le sida.**

**Pour obtenir une protection contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane EN MÊME TEMPS qu'un contraceptif oral.**

Il y a d'autres facteurs que votre médecin voudra suivre de près ou qui pourraient l'amener à vous recommander une autre méthode contraceptive que les contraceptifs oraux.

**AVANT d'utiliser PORTIA, consultez votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :**

- Seins :
  - Antécédents familiaux très marqués de cancer du sein,
  - Anomalies touchant le sein, telles que douleur, écoulement mamelonnaire, induration ou masse. Dans certaines circonstances, il peut y avoir des avantages à prendre des contraceptifs oraux, et dans d'autres, il peut y avoir des effets indésirables;
- Diabète;
- Hypertension;
- Taux anormaux de lipides dans le sang (taux de cholestérol ou de triglycérides élevés);
- Tabagisme;
- Maladie cardiaque ou rénale;
- Épilepsie ou crises convulsives;
- Antécédents de dépression;
- Fibromes utérins;
- Affection de la vésicule biliaire ou du pancréas;
- Antécédents de maladie du foie ou de jaunisse;
- Antécédents familiaux de caillots de sang, de crises cardiaques ou d'accidents vasculaires cérébraux;
- Grossesse possible ou allaitement;
- Lupus érythémateux disséminé;
- Maladie inflammatoire de l'intestin, telle que la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse;
- Syndrome hémolytique et urémique;
- Drépanocytose;
- Trouble touchant les valves cardiaques ou rythme cardiaque irrégulier;
- Port de lentilles cornéennes;
- Obésité;
- Hépatite C.

Si vous consultez un autre médecin que celui que vous voyez habituellement, dites-lui que vous utilisez PORTIA.

Si vous devez passer des analyses de laboratoire, il faut informer votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux, car ils peuvent modifier les résultats de certaines analyses sanguines.

Veillez également aviser votre médecin si vous devez subir une intervention chirurgicale **MAJEURE**, ou si vous avez accouché récemment ou subi un avortement au cours du second trimestre de la grossesse. Vous devriez discuter avec lui de la possibilité d'interrompre la prise de PORTIA quatre semaines avant l'intervention chirurgicale et pendant un certain temps après celle-ci ou pendant une période d'alitement prolongée.

PORTIA ne doit être utilisé que sous la surveillance d'un médecin, qui devra prévoir des suivis réguliers afin de déceler tout effet secondaire. Durant ces visites, votre médecin pourrait vérifier votre tension artérielle et effectuer un examen des seins, un examen abdominal et un examen pelvien, y compris un test de Papanicolaou. Consultez votre médecin dans les trois mois suivant l'examen initial, puis au moins une fois l'an par la suite.

Ne prenez PORTIA que sur les conseils de votre médecin et suivez attentivement toutes ses directives. Vous devez suivre les instructions à la lettre, sinon vous pourriez devenir enceinte. Si vous et votre médecin décidez que, pour vous, les avantages de PORTIA l'emportent sur les risques, vous devriez savoir ce qui suit :

### **RISQUES ASSOCIÉS À L'UTILISATION DE CONTRACEPTIFS ORAUX**

#### **1. Troubles de la circulation (y compris les caillots dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)**

L'incidence des caillots de sang est plus élevée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Les caillots de sang constituent l'effet secondaire grave le plus courant des contraceptifs oraux. Le risque de formation de caillots est particulièrement élevé au cours de la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal. Les caillots peuvent se produire dans de nombreuses parties du corps.

Soyez à l'affût des signes et symptômes des effets indésirables graves suivants et consultez immédiatement votre médecin s'ils se manifestent :

- Douleur vive à la poitrine, crachats sanglants, essoufflement soudain. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot dans les poumons.
- Douleur ou enflure au mollet. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans la jambe.
- Douleur thoracique en étai ou serrement. Ce symptôme pourrait indiquer une crise cardiaque.
- Mal de tête intense et soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissements ou évanouissement, troubles de la vue ou de la parole, ou encore 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 l'œil.

N'importe laquelle 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 encore dans un vaisseau sanguin qui alimente un bras ou une jambe, ce qui peut causer des lésions et même entraîner la perte de ce membre.

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 de cancer du sein sont l'âge et des antécédents très 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 mené 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, qui survient vers l'âge de 50 ans. Ces femmes peuvent être des utilisatrices de longue date de 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 faibles, mais toutes les femmes devraient se faire examiner les seins annuellement par un médecin.

### **DEMANDEZ À VOTRE MÉDECIN COMMENT PRATIQUER L'AUTO-EXAMEN DES SEINS ET FAITES CET EXAMEN RÉGULIÈREMENT.**

#### **3. Cancer du col utérin**

Bien que certaines études aient révélé une fréquence plus élevée du cancer du col utérin chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux, cette observation pourrait être liée à des facteurs autres que l'utilisation de contraceptifs oraux. Toutefois, il n'existe pas suffisamment de preuves pour exclure la possibilité que les contraceptifs oraux puissent causer ce type de cancer.

On croit que l'infection chronique par le virus du papillome humain (VPH) est le plus important facteur de risque de cancer du col utérin. Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux combinés depuis longtemps pourraient être légèrement plus susceptibles d'être atteintes de ce type de cancer. Cependant, cela ne serait pas nécessairement imputable à la prise de contraceptifs oraux, mais plutôt à d'autres facteurs, notamment au comportement sexuel.

#### **4. Tumeurs hépatiques**

L'utilisation de courte et de longue durée de contraceptifs oraux a aussi été associée à la croissance de tumeurs hépatiques ou de lésions hépatocellulaires (p. ex. hépatite ou dysfonctionnement hépatique). Ces tumeurs sont extrêmement rares.

Consultez immédiatement votre médecin si vous présentez une douleur intense ou une masse à l'abdomen.

### 5. Affection de la vésicule biliaire

Les utilisatrices de contraceptifs oraux courent plus de risques d'avoir une affection de la vésicule biliaire nécessitant une chirurgie pendant la première année. Ce risque peut doubler après quatre ou cinq années d'utilisation.

### 6. Utilisation durant la grossesse

Vous ne devez pas prendre de contraceptifs oraux si vous êtes enceinte ou croyez l'être. Ils n'empêcheront pas la grossesse de se poursuivre. Toutefois, aucune donnée probante n'indique que le contraceptif oral a des effets néfastes sur le fœtus. Avant de prendre un médicament pendant la grossesse, consultez votre médecin pour savoir si son utilisation comporte des risques pour l'enfant à naître.

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

Après un accouchement, une fausse couche ou un avortement thérapeutique, votre médecin vous indiquera le moment opportun pour commencer à prendre PORTIA.

### 8. Grossesse après l'arrêt de PORTIA

Vous serez menstruée lorsque vous cesserez de prendre PORTIA. Vous devriez retarder la grossesse jusqu'à la prochaine menstruation, quatre à six semaines plus tard. De cette façon, il est plus facile de déterminer à quelle date la grossesse a commencé. Demandez conseil à votre médecin sur les autres méthodes de contraception que vous pourriez utiliser pendant cette période.

### 9. Utilisation pendant l'allaitement

Si vous allaitez, consultez votre médecin avant de commencer à prendre un contraceptif oral. On sait que les hormones contenues dans les contraceptifs oraux se retrouvent dans le lait maternel. On a signalé des réactions indésirables chez le nourrisson, dont le jaunissement de la peau (jaunisse) et la distension mammaire. Vous devriez utiliser un autre moyen de contraception. L'utilisation d'un contraceptif oral n'est généralement pas recommandée chez la mère qui allaite, et ce, tant que le nourrisson n'a pas été sevré.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Certains médicaments peuvent interagir avec les contraceptifs oraux et réduire leur efficacité pour ce qui est de prévenir les grossesses ou augmenter la fréquence des saignements entre les menstruations. Il se peut que vous deviez utiliser une méthode contraceptive non hormonale si vous prenez des médicaments qui réduisent l'efficacité des contraceptifs oraux.

### Médicaments susceptibles d'interagir avec PORTIA :

- Les antiépileptiques tels que les barbituriques (comme le phénobarbital), la phénytoïne, la primidone, le topiramate et la carbamazépine;
- Certains médicaments utilisés pour le traitement de la tuberculose (comme la rifampicine et la rifabutine);
- Certains médicaments contre l'infection à VIH ou le sida, tels que le ritonavir;

- Les plantes médicinales comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*);
- Les antibiotiques (p. ex. les pénicillines et les tétracyclines), utilisés contre les maladies infectieuses;
- La cyclosporine;
- Les antifongiques (p. ex. la griséofulvine);
- Les hypocholestérolémiants (p. ex. le clofibrate);
- Les antihypertenseurs (contre l'hypertension);
- Les antidiabétiques et l'insuline (pour le diabète);
- La prednisone;
- Les sédatifs et les hypnotiques (p. ex. les benzodiazépines, les barbituriques, l'hydrate de chloral, le glutéthimide et le méprobamate);
- Les antidépresseurs (p. ex. la clomipramine);
- D'autres médicaments, tels que la phénylbutazone, les analgésiques, le modafinil, la troléandomycine, la vitamine E et la vitamine B<sub>12</sub>.
- les médicaments contre le virus de l'hépatite C (VHC) comme l'ombitasvir, le paritaprèvir, le ritonavir et le dasabuvir, avec ou sans la ribavirine

Veillez informer votre médecin et votre pharmacien si vous prenez actuellement ou si vous avez pris récemment d'autres médicaments, même des produits à base de plantes ou des médicaments vendus sans ordonnance. Informez également tout autre médecin ou dentiste qui pourrait vous prescrire un médicament (ou le pharmacien) que vous prenez PORTIA. Ils vous diront si vous devez utiliser un moyen de contraception d'appoint et, le cas échéant, pendant combien de temps.

*Cette liste de médicaments susceptibles d'interagir avec PORTIA n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin pour en savoir plus sur les interactions médicamenteuses.*

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

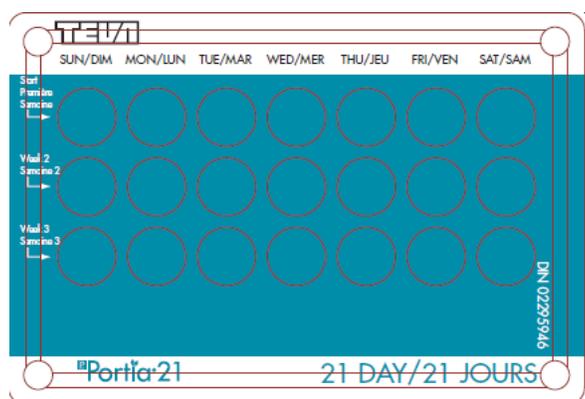
### COMMENT UTILISER PORTIA

#### 1. LISEZ ATTENTIVEMENT CES DIRECTIVES :

- Avant de commencer à prendre vos comprimés;
- Chaque fois que vous n'êtes pas certaine de savoir quoi faire.

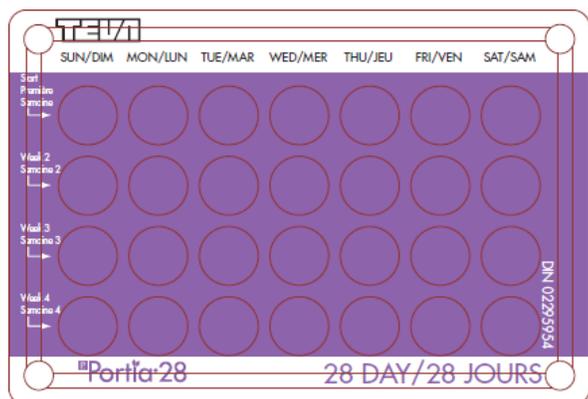
#### 2. VÉRIFIEZ SI VOTRE PLAQUETTE contient 21 ou 28 comprimés :

- **PLAQUETTE DE 21 COMPRIMÉS :** 21 comprimés actifs (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et aucun comprimé à prendre pendant une semaine.



OU

- **PLAQUETTE DE 28 COMPRIMÉS** : 21 comprimés actifs (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et sept comprimés « aide-mémoire » (sans hormones) à prendre chaque jour pendant une semaine.



3. Il pourrait être préférable d'utiliser une deuxième méthode contraceptive (p. ex. des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) pendant les sept premiers jours du premier cycle d'utilisation. Il s'agit d'une méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos comprimés, le temps de vous habituer à les prendre.
4. **Si vous suivez un traitement médical, ne manquez pas de dire à votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux.**
5. BEAUCOUP DE FEMMES ONT DE LÉGÈRES PERTES DE SANG OU ONT MAL AU CŒUR PENDANT LES TROIS PREMIERS MOIS D'UTILISATION D'UN CONTRACEPTIF ORAL. Si c'est votre cas, n'arrêtez pas de prendre PORTIA, car la situation se corrige habituellement spontanément. Sinon, consultez votre médecin ou un professionnel de votre clinique.
6. SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE DES COMPRIMÉS, IL SE PEUT QUE VOUS AYEZ DE LÉGÈRES PERTES DE SANG, même si vous prenez plus tard les comprimés omis. Vous pourriez également avoir légèrement mal au

cœur les jours où vous prenez deux comprimés pour rattraper l'oubli.

7. **SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE DES COMPRIMÉS À QUELQUE MOMENT QUE CE SOIT, VOUS POURRIEZ DEVENIR ENCEINTE. LE RISQUE DE GROSSESSE EST PLUS ÉLEVÉ QUAND :**
  - On commence une plaquette en retard;
  - On oublie des comprimés au début ou à la fin de la plaquette.
8. **ASSUREZ-VOUS D'AVOIR TOUJOURS À PORTÉE DE MAIN :**
  - UN AUTRE TYPE DE CONTRACEPTIF (comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourriez utiliser comme méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos comprimés;
  - UNE AUTRE PLAQUETTE DE COMPRIMÉS.
9. **SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU DE LA DIARRHÉE, OU SI VOUS PRENEZ CERTAINS MÉDICAMENTS** comme des antibiotiques, il est possible que vos comprimés ne soient pas aussi efficaces. Utilisez une méthode contraceptive auxiliaire, comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou un professionnel de votre clinique.
10. **SI VOUS AVEZ OUBLIÉ PLUS D'UN COMPRIMÉ DEUX MOIS DE SUITE**, discutez avec votre médecin ou un professionnel de votre clinique des moyens qui pourraient vous aider à ne pas oublier de prendre vos comprimés ou de l'utilisation d'une autre méthode contraceptive.
11. **SI VOUS NE TROUVEZ PAS ICI LA RÉPONSE À VOS QUESTIONS, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU UN PROFESSIONNEL DE VOTRE CLINIQUE.**

### **QUAND COMMENCER LA PREMIÈRE PLAQUE DE COMPRIMÉS**

#### **LISEZ ATTENTIVEMENT LES DIRECTIVES SUIVANTES :**

- Avant de commencer à prendre vos comprimés;
- Chaque fois que vous n'êtes pas certaine de savoir quoi faire.

Décidez avec votre médecin ou un professionnel de votre clinique quel est le meilleur jour pour commencer votre première plaquette de comprimés. Celle-ci peut contenir 21 comprimés (21 jours) ou 28 comprimés (28 jours).

#### **A. SCHÉMA DE 21 JOURS**

Avec ce type de contraceptif oral, vous devez prendre des comprimés pendant 21 jours et arrêter d'en prendre pendant 7 jours. Vous ne devez pas arrêter de prendre des comprimés pendant plus de 7 jours de suite.

- 1. LE PREMIER JOUR DE VOS MENSTRUATIONS (SAIGNEMENTS) EST LE JOUR 1 DU CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre vos comprimés soit le jour 1, soit le jour 5, soit le premier dimanche après le début de vos menstruations. Si elles commencent un dimanche, prenez votre premier comprimé le même jour. Si vous avez commencé à prendre les comprimés PORTIA après le jour 1 du premier cycle menstruel ou en post-partum, une méthode contraceptive auxiliaire devrait être utilisée jusqu'à ce que les 7 premiers comprimés actifs aient été pris pendant 7 jours consécutifs. Une méthode contraceptive non hormonale (p. ex. des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) devrait être utilisée pendant les 7 premiers jours.
- Prenez un comprimé chaque jour environ à la même heure pendant 21 jours. **ENSUITE, NE PRENEZ AUCUN COMPRIMÉ PENDANT 7 JOURS.** Commencez une nouvelle plaquette la 8<sup>e</sup> journée. Vous aurez probablement vos menstruations pendant les 7 jours où vous ne prenez pas de comprimés. (Ces menstruations peuvent être plus légères et de plus courte durée que vos menstruations habituelles.)

**DEUX FAÇONS DE SE RAPPELER DANS QUEL ORDRE ON DOIT PRENDRE LES COMPRIMÉS**

- Suivez les jours de la semaine (tel qu'indiqué au-dessus des comprimés).
- Finissez toujours de prendre les comprimés roses avant de vous rendre à la semaine où vous ne prenez pas de comprimés.

**B. SCHÉMA DE 28 JOURS**

Avec ce type de contraceptif oral, vous devez prendre 21 comprimés qui contiennent des hormones et 7 comprimés qui n'en contiennent pas.

- 1. LE PREMIER JOUR DE VOS MENSTRUATIONS (SAIGNEMENTS) EST LE JOUR 1 DU CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre vos comprimés soit le jour 1, soit le jour 5, soit le premier dimanche après le début de vos menstruations. Si elles commencent un dimanche, prenez votre premier comprimé le même jour. Si vous avez commencé à prendre les comprimés PORTIA après le jour 1 du premier cycle menstruel ou en post-partum, une méthode contraceptive auxiliaire devrait être utilisée jusqu'à ce que les 7 premiers comprimés actifs aient été pris pendant 7 jours consécutifs. Une méthode contraceptive non hormonale (p. ex. des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) devrait être utilisée pendant les 7 premiers jours.
- Prenez votre comprimé à peu près à la même heure tous les jours pendant 28 jours. Commencez une nouvelle plaquette le lendemain. **PRENEZ SOIN DE NE PAS OUBLIER DE JOURS.** Vos menstruations devraient survenir au cours des 7 derniers jours d'utilisation de la plaquette.

**DEUX FAÇONS DE SE RAPPELER DANS QUEL ORDRE ON DOIT PRENDRE LES COMPRIMÉS**

- Suivez les jours de la semaine (tel qu'indiqué au-dessus des comprimés).
- Finissez toujours de prendre les comprimés roses avant de prendre les comprimés blancs.

**QUE FAIRE DURANT LE MOIS :**

- PRENEZ VOTRE COMPRIMÉ À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE TOUS LES JOURS JUSQU'À CE QUE LA PLAQUETTE SOIT VIDE.**
- Essayez d'associer la prise de votre comprimé à une activité quotidienne, comme un repas ou le coucher.
- Ne sautez pas de comprimés même si vous avez des saignements entre les menstruations ou si vous avez mal au cœur (des nausées).
- N'oubliez pas de comprimés même si vous n'avez pas fréquemment de relations sexuelles.
- LORSQUE VOUS AVEZ TERMINÉ UNE PLAQUETTE DE :**

- 21 COMPRIMÉS**  
ATTENDEZ 7 JOURS avant de commencer une autre plaquette. Vous aurez vos menstruations pendant cette semaine-là.
- 28 COMPRIMÉS**  
Commencez une autre plaquette **LE LENDEMAIN.** Prenez un comprimé par jour, sans laisser passer de jours entre les plaquettes.

**Surdosage**

Les symptômes d'une surdose peuvent comprendre : nausées, vomissements, sensibilité des seins, étourdissements, douleurs abdominales, fatigue et somnolence. Chez la femme, un surdosage peut aussi causer des saignements intermenstruels.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre médecin ou un pharmacien, ou avec le centre antipoison de votre région.

**Oubli d'un comprimé**

**QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI**

Les contraceptifs oraux pourraient être moins efficaces si vous oubliez de prendre des comprimés. Le tableau suivant indique la marche à suivre si vous oubliez un ou plusieurs comprimés. Faites correspondre le nombre de comprimés omis et le moment où vous commencez à prendre les comprimés pour le type de distributeur que vous avez (21 ou 28 pilules).

<b>DÉBUT UN DIMANCHE</b>	<b>DÉBUT UN AUTRE JOUR QUE LE DIMANCHE</b>
<b>Oubli d'une pilule</b>	<b>Oubli d'une pilule</b>
Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli 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'oubli et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.
<b>Oubli de deux pilules de suite</b>	<b>Oubli de deux pilules de suite</b>
<p><b>Deux premières semaines</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'oubli et deux pilules le jour suivant.</li> <li>2. Ensuite, prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini la plaquette.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'oubli.</li> </ol> <p><b>Troisième semaine</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche.</li> <li>2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'oubli.</li> <li>4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</b></p>	<p><b>Deux premières semaines</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'oubli et deux pilules le jour suivant.</li> <li>2. Ensuite, prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini la plaquette.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'oubli.</li> </ol> <p><b>Troisième semaine</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour.</li> <li>2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'oubli.</li> <li>3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</b></p>

<b>Oubli de trois pilules de suite ou plus</b>	<b>Oubli de trois pilules de suite ou plus</b>
<b>N'importe quand au cours du cycle</b>	<b>N'importe quand au cours du cycle</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche.</li> <li>2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'oubli.</li> <li>4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour.</li> <li>2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'oubli.</li> <li>3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</b></p>

**REMARQUE : PLAQUETTE DE 28 JOURS** — Si vous oubliez de prendre un des sept comprimés « aide-mémoire » (sans hormones) de la semaine 4, jetez de façon sécuritaire les comprimés que vous n'avez pas pris, puis continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide. Vous n'avez pas besoin de recourir à une méthode contraceptive supplémentaire.

Assurez-vous que vous avez toujours sous la main :

- Une méthode contraceptive supplémentaire non hormonale (p. ex. des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) en cas d'oubli de comprimés;
- Une autre plaquette de comprimés pleine.

**SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UN COMPRIMÉ DEUX MOIS DE SUITE, DISCUTEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU AVEC UN PROFESSIONNEL DE VOTRE CLINIQUE** des moyens qui pourraient vous aider à ne pas oublier de prendre vos comprimés ou de l'utilisation d'une autre méthode contraceptive.

**Avantages non contraceptifs des contraceptifs oraux**

Plusieurs bienfaits pour la santé sont associés à l'utilisation des contraceptifs oraux :

- Les contraceptifs oraux combinant l'œstrogène et la progestine réduisent l'incidence du cancer de l'utérus et des ovaires;
- Les contraceptifs oraux diminuent la probabilité d'affections bénignes (non cancéreuses) du sein et des kystes de l'ovaire;

- 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.
- Les contraceptifs oraux peuvent réduire l'intensité des douleurs menstruelles et du syndrome prémenstruel (SPM).
- Les contraceptifs oraux peuvent également atténuer l'acné, la pilosité excessive et les troubles associés aux hormones mâles.

**MESURES À PRENDRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux peuvent ressentir des effets secondaires incommodes, mais la plupart de ces effets sont temporaires et ne constituent en rien une menace pour la santé.

Il peut s'agir d'une sensibilité des seins, de nausées et de vomissements. Certaines utilisatrices peuvent perdre du poids, d'autres en gagner. Beaucoup de ces effets secondaires ont été observés avec les contraceptifs oraux combinés à forte teneur hormonale. Ils sont moins fréquents avec les contraceptifs oraux à faible teneur hormonale prescrits de nos jours.

On peut également observer des pertes de sang ou des taches inattendues et des modifications du cycle menstruel habituel, mais ces effets secondaires disparaissent habituellement après les premiers cycles. Ils ne constituent pas une indication qu'il faut cesser de prendre le contraceptif oral. 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. Certaines utilisatrices se mettent à faire de l'hypertension, ce qui peut les obliger à cesser d'utiliser les contraceptifs oraux.

Parmi les autres effets secondaires figurent les suivants :

- Croissance de fibromes préexistants dans l'utérus;
- Augmentation ou diminution de la croissance des poils, de la libido ou de l'appétit;
- Pigmentation de la peau;
- Maux de tête;
- Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique (du foie), nausées, vomissements, douleur intense ou masse dans l'abdomen;
- Éruption cutanée;
- Infections vaginales.

Dans de rares cas, on doit changer l'ordonnance des lentilles cornéennes ou cesser d'en porter.

Les menstruations peuvent être retardées lorsqu'une femme cesse de prendre des contraceptifs oraux. Rien n'indique que l'utilisation de contraceptifs oraux réduit la fécondité. Comme il est mentionné précédemment, il est sage de retarder la grossesse jusqu'à ce qu'il se soit produit une menstruation après l'arrêt des contraceptifs oraux.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent			√
Peu fréquent	Humeur triste persistante		√
	Douleur aiguë dans la poitrine, expectorations sanglantes ou essoufflement soudain		√
	Douleur ou enflure à la jambe		√
	Douleur en étau ou lourdeur dans la poitrine		√
	Mal de tête intense et soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissements ou perte de conscience, troubles de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement dans un bras ou une jambe		√
	Perte soudaine de la vue, partielle ou complète		√
	Douleur ou masse dans l'abdomen, nausées ou vomissements	√	
	Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)		√
	Enflure inhabituelle des extrémités	√	
	Bosses dans les seins	√	
Saignement vaginal inattendu (anormal)	√		

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez tout effet inattendu durant la prise de PORTIA, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### **COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez à une température de 15 °C à 30 °C. Une fois ouvert, il faut garder la plaquette de comprimés PORTIA à l'abri de la lumière en la rangeant dans l'étui protecteur fourni à cet effet. Gardez hors de la portée des enfants et des animaux.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3

Courriel : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)

Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée

30 Novopharm Court

Toronto (Ontario)

Canada M1B 2K9

[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Dernière révision : 14 mars 2019