

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

<sup>Pr</sup>**LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30**  
**(Comprimés d'acétate de noréthindrone [AN] et d'éthinylœstradiol [EO], USP)**

**Comprimés 1,5 mg AN et 30 mcg EO**

**Contraceptif oral**

Allergan Inc.  
85 Enterprise Blvd., Suite 500  
Markham, Ontario  
L6G 0B5  
[www.allergan.ca](http://www.allergan.ca)

Date d'homologation initiale :  
31 décembre 1974

Date de révision :  
3 décembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 230515

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

CONTRE-INDICATIONS (2)	12-2019
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique (7)	12-2019
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament (9.2)	12-2019
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	12-2019

## TABLE DES MATIÈRES

	<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
	1.1 Enfants.....	4
	1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2</b>	<b>CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>ENCARDÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
	4.1 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
	4.2 Dose oubliée.....	6
<b>5</b>	<b>SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6</b>	<b>FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>6</b>
<b>7</b>	<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>6</b>
	7.1 Populations particulières.....	14
	7.1.1 Femmes enceintes.....	14
	7.1.2 Allaitement.....	14
	7.1.3 Enfants.....	14
	7.1.4 Personnes âgées.....	14
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>15</b>
	8.1 Aperçu des effets indésirables.....	15
	8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	16
	8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques.....	17
	8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	17
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>19</b>
	9.1 Aperçu.....	19
	9.2 Interactions médicament-médicament.....	19
	9.3 Interactions médicament-plante médicinale.....	25
	9.4 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	25
<b>10</b>	<b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>25</b>
	10.1 Mode d'action.....	25
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT</b> .....	<b>26</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION</b> .....	<b>26</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	<b>27</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES</b> .....	<b>28</b>
	14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	28
	14.2 Résultats de l'essai.....	
<b>15</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b> .....	<b>29</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT</b> .....	<b>35</b>

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

### **1 INDICATIONS**

LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 est indiqué comme contraceptif.

#### **1.1 Enfants**

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

#### **1.2 Personnes âgées**

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

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement.

LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 est contre-indiqué chez les patientes atteintes de l'un ou l'autre des troubles suivants :

- épisode actuel ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques (comme une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire)
- épisode actuel ou antécédents de troubles cérébrovasculaires
- épisode actuel ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie
- cardiopathie valvulaire avec complications
- épisode actuel ou antécédents de prodrome d'une thrombose (p. ex., accident ischémique transitoire, angine de poitrine)
- maladie hépatique évolutive, ou épisode actuel ou antécédents de tumeur hépatique bénigne ou maligne
- cancer du sein confirmé ou soupçonné
- cancer de l'endomètre ou autre néoplasie œstrogéno-dépendante confirmée ou soupçonnée
- saignements vaginaux anormaux de cause inconnue
- ictère stéroïdodépendant, ictère cholestatique, antécédents d'ictère gravidique
- toute lésion oculaire attribuable à une affection vasculaire ophtalmique telle que perte partielle ou totale de la vue ou altérations des champs visuels
- grossesse confirmée ou soupçonnée
- épisode actuel ou antécédents de migraines avec aura focale
- épisode actuel ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie grave
- présence de facteurs de risque graves ou multiples de thrombose artérielle ou veineuse tels que :

- hypertension grave (tension artérielle constamment  $\geq$  160/100 mmHg)
- hypertension non maîtrisée
- prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle : mutation du facteur V de Leiden et résistance à la protéine C activée, déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, hyperhomocystéinémie (p. ex., attribuable aux mutations C677T et A1298 du gène de la MTHFR), mutation G20210A du gène de la prothrombine et anticorps antiphospholipides (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique)
- dyslipoprotéinémie grave
- âge > 35 ans et tabagisme
- diabète sucré avec atteinte vasculaire
- intervention chirurgicale majeure associée à un risque accru de thromboembolie postopératoire
- immobilisation prolongée
- utilisation avec le schéma thérapeutique contre le virus de l'hépatite C (VHC) associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir avec ou sans dasabuvir (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme accroît le risque d'événements cardiovasculaires graves associé à l'utilisation de contraceptifs hormonaux. Ce risque augmente avec l'âge, en particulier à partir de 35 ans, et avec le nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les fumeuses âgées de plus de 35 ans ne devraient pas utiliser LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 (voir la section **Cardiovasculaire** ci-dessous).

Les patientes doivent être informées que les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris l'infection par le VIH et le sida. Pour se protéger contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane **EN MÊME TEMPS** que le contraceptif oral.

#### 4.1 Posologie recommandée et modification posologique

EMBALLAGE DE 21 PILULES : Un comprimé actif (vert) est pris chaque jour pendant trois semaines et aucun comprimé n'est pris pendant une semaine.

EMBALLAGE DE 28 PILULES : Un comprimé actif (vert) est pris chaque jour pendant trois semaines et un comprimé inerte (orange pâle) est pris chaque jour pendant une semaine.

Pour obtenir des instructions complètes, consultez la section intitulée RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.

L'innocuité et l'efficacité de LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 ont été établies chez la femme en âge de procréer et l'utilisation de ce produit avant la première apparition des règles n'est pas indiquée. (Voir la section intitulée INDICATIONS.)

## 4.2 Dose oubliée

Veillez consulter la section intitulée Renseignements pour le patient sur le médicament pour de plus amples renseignements sur l'oubli d'une dose.

## 5 SURDOSAGE

Dans les cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle par les enfants, le médecin devrait observer attentivement le patient bien qu'aucun médicament ne soit requis. On peut effectuer un lavage d'estomac si cela est considéré nécessaire.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 est disponible dans des distributeurs compacts de 21 comprimés (verts) et 28 comprimés (21 comprimés verts et 7 comprimés inertes orange). Chaque comprimé vert contient 1,5 mg d'acétate de noréthindrone et 30 µg d'éthinylœstradiol. Les distributeurs compacts de LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 de 21 et 28 comprimés sont disponibles en paquets de 5.

Voie d'administration	Forme posologique / concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non-médicinaux
Orale	Comprimé vert 1,5 mg d'acétate de noréthindrone 30 mcg d'éthinylœstradiol	Acacia séché par atomisation, sucre à glacer, jaune n° 10, D&C, bleu n° 1 FD&C, jaune n° 6 FD&C, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs modifié, talc, USP.
	Comprimé orange pâle (inerte)	Acacia séché par atomisation, sucre à glacer, jaune n° 10 D&C, rouge n° 3 FD&C, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs modifié, talc, USP.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez vous reporter à l'encadré intitulé Mises en garde et précautions importantes au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

### Généralités

Avant d'administrer LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30, il faudrait avoir un examen médical complet et établir les antécédents médicaux, y compris déterminer la tension artérielle. Il faudrait examiner les

seins, le foie, les extrémités et les organes du bassin. Si la patiente a été sexuellement active, il faudrait faire un test de Papanicolaou.

La première visite de suivi devrait se faire dans les 3 mois après la prescription de LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30. Ensuite, il faudrait faire des examens au moins une fois par année ou plus fréquemment s'il y a lieu. À chaque visite annuelle, l'examen doit inclure les procédures de la visite initiale tel qu'indiqué précédemment ou selon les recommandations de l'atelier canadien sur le dépistage du cancer du col. Pour les femmes qui ont 2 tests de Papanicolaou négatifs consécutifs, le dépistage pourrait se poursuivre tous les 3 ans jusqu'à l'âge de 69 ans.

**Cesser le traitement dès le premier signe de l'un ou l'autre des troubles suivants :**

- A. Troubles thromboemboliques et cardiovasculaires** tels que thrombophlébite, embolie pulmonaire, troubles cérébrovasculaires, ischémie myocardique, thrombose mésentérique, exophtalmie et thrombose rétinienne
- B. États qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire** (p. ex., immobilisation après un accident ou alitement en raison d'une maladie prolongée). D'autres méthodes contraceptives non hormonales doivent être utilisées jusqu'à la reprise des activités normales. En ce qui a trait à l'utilisation des contraceptifs oraux lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue, voir Considérations périopératoires ci-dessous.
- C. Perte de la vue — partielle ou totale**
- D. Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques**
- E. Céphalée intense de cause inconnue ou aggravation d'une migraine préexistante**
- F. Augmentation des crises épileptiques**

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

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. D'autres états pathologiques associés à des effets circulatoires indésirables sont notamment le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse), la drépanocytose, la cardiopathie valvulaire et la fibrillation auriculaire.

Il a été rapporté que la grossesse et l'utilisation de COC peuvent entraîner la survenue ou l'aggravation des maladies suivantes bien qu'aucun lien direct avec les COC n'ait été fermement établi : porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, *herpes gestationis* et perte de l'ouïe liée à une otospongiose.

L'information contenue dans la présente section est issue principalement d'études menées auprès de femmes ayant utilisé des contraceptifs oraux combinés à teneurs plus élevées en œstrogène et en progestatif que les contraceptifs oraux combinés actuels. L'effet de l'utilisation prolongée de contraceptifs hormonaux combinés à teneurs plus faibles en œstrogène et en progestatif reste à déterminer.

## **Carcinogénèse et mutagénèse**

### **Cancer du sein**

Les facteurs de risques les plus importants pour le développement du cancer du sein sont des antécédents familiaux et un âge avancé. D'autres facteurs de risques établis incluent l'obésité, la nulliparité et un âge avancé pour la première grossesse à terme. Les groupes de femmes identifiées à risques accrus pour le développement de cancers du sein avant la ménopause sont les utilisatrices à long terme de contraceptifs oraux (plus de 8 ans) et celles qui commencent jeunes. Pour certaines femmes, l'utilisation de contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein actuel, mais non diagnostiqué. Puisque le risque accru possible relié aux contraceptifs oraux est assez faible, il n'y a pas de raison de modifier, à l'heure actuelle, les habitudes posologiques actuelles.

Il faudrait montrer aux femmes qui prennent des contraceptifs oraux comment faire un autoexamen de leurs seins. Leurs médecins doivent être avisés de toute masse détectée. Il est aussi recommandé d'avoir un examen annuel clinique des seins, car si un cancer du sein se développe, les médicaments contenant des œstrogènes pourraient provoquer une progression rapide.

### **Cancer du col de l'utérus**

Le facteur de risque le plus important du cancer du col de l'utérus est l'infection persistante par le virus de papillome humain (VPH). Certaines études épidémiologiques ont indiqué que l'utilisation de longue durée de contraceptifs oraux combinés (COC) pourrait aussi jouer un rôle dans l'augmentation de ce risque, mais la controverse subsiste quant à la contribution des facteurs de confusion tels que le dépistage du cancer du col de l'utérus et les comportements sexuels, notamment l'utilisation de méthodes barrières de contraception.

### **Carcinomes hépatocellulaires**

Des carcinomes hépatocellulaires peuvent être associés à l'utilisation de contraceptifs oraux. Le risque semble augmenter avec la durée de l'utilisation des contraceptifs hormonaux (> 8 ans). Cependant, le risque de cancer du foie attribuable à l'utilisation de contraceptifs oraux (incidence excédentaire) est extrêmement faible (< 1 cas/million d'utilisatrices). Une tumeur du foie doit être prise en considération dans le cadre du diagnostic différentiel en présence d'une douleur intense dans la région abdominale supérieure, d'une hypertrophie du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale chez des femmes prenant des COC (voir aussi Hépatique/biliaire/pancréatique : *Nodules hépatiques*).

### **Cardiovasculaire**

#### *Les facteurs prédisposant à une maladie coronarienne*

La cigarette augmente le risque de graves effets secondaires cardiovasculaires et de mortalité. Les pilules contraceptives augmentent ce risque tout particulièrement avec l'âge. Des données convaincantes sont disponibles à l'appui d'une limite supérieure d'âge de 35 ans pour les contraceptifs oraux (CO) utilisés par les femmes qui fument.

D'autres femmes qui sont indépendamment à risques élevés de maladies cardiovasculaires incluent celles qui souffrent de diabète, d'hypertension, d'un profil lipidique anormal ou d'antécédents familiaux de ce genre. Il n'est pas établi que les CO accentuent ou non ces risques.



Chez les femmes de tout âge à faibles risques et qui ne fument pas, les avantages de l'utilisation des contraceptifs oraux dépassent les risques cardiovasculaires possibles associés à des formules à dosage faible. Donc, les contraceptifs oraux peuvent être prescrits pour ces femmes jusqu'à la ménopause.

## **Hypertension**

Les patientes souffrant d'hypertension essentielle dont la tension artérielle est bien contrôlée peuvent prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30, mais seulement sous étroite supervision. S'il y a une augmentation importante de la tension artérielle chez des sujets qui étaient précédemment normotendus ou hypertendus à quelque moment que ce soit durant l'administration du médicament, il faut cesser de prendre le médicament.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucune étude n'a été effectuée concernant les effets de LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner une machine.

## **Endocrinien/métabolisme**

### ***Diabète***

Les faibles doses actuelles de CO ont un impact minime sur le métabolisme du glucose. Les diabétiques ou les patientes qui ont des antécédents familiaux de diabète, doivent être observées étroitement pour détecter toute aggravation du métabolisme des glucides. Les patientes prédisposées au diabète qui peuvent faire l'objet d'un suivi étroit peuvent prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30. Les jeunes diabétiques dont la maladie est récente, bien contrôlée et non associée à l'hypertension ou à d'autres signes de maladie vasculaire comme des changements du fond de l'œil, doivent être suivies plus fréquemment pendant qu'elles prennent LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30.

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

Une faible proportion de femmes présenteront des anomalies lipidiques pendant qu'elles prennent des contraceptifs oraux. Les femmes qui présentent une dyslipidémie non maîtrisée doivent utiliser une autre méthode de contraception (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Une hausse du taux des triglycérides plasmatiques peut entraîner une pancréatite et d'autres complications.

### **Appareil digestif**

Des comptes rendus publiés d'études épidémiologiques indiquent un lien possible entre l'utilisation des COC et la survenue de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse, mais ce lien n'a pas été clairement établi.

### **Génito-urinaire**

Tout saignement vaginal irrégulier constant exige une évaluation pour exclure une pathologie sous-jacente.

Les patientes souffrant de fibromyomes (léiomyomes) doivent être suivies avec soin. Une augmentation du volume, une douleur ou un endolorissement soudains d'un fibrome exigent un arrêt de la prise de médicament.

Les femmes qui ont des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou de cycles irréguliers peuvent rester anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après avoir cessé la thérapie combinée œstrogène-progestatif.

L'aménorrhée, tout particulièrement si elle est associée à une sécrétion des seins, qui dure pendant 6 mois ou plus après le retrait, exige une évaluation attentive de la fonction hypothalamique-pituitaire.

## **Hématologique**

Des études épidémiologiques ont laissé entendre qu'il existerait un lien entre l'utilisation de contraceptifs oraux combinés (COC) et l'augmentation du risque de maladies thrombotiques et thromboemboliques artérielles et veineuses, comme l'infarctus du myocarde, la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, et d'accidents vasculaires cérébraux.

### *Thromboembolie veineuse*

L'utilisation de tout COC est associée à une augmentation du risque de thromboembolie veineuse comparativement à l'absence d'utilisation. Le risque de thromboembolie veineuse est le plus élevé pendant la première année d'utilisation du COC ou à la reprise du traitement (après un intervalle de 4 semaines ou plus sans prise de contraceptif) par le même COC ou un autre. Les données d'une vaste étude de cohortes prospective à trois volets laissent entendre que ce risque accru est surtout présent durant les trois premiers mois. La thromboembolie veineuse est mortelle dans de 1 à 2 % des cas.

Une vaste étude de cohortes prospective à 3 volets a montré que la fréquence d'un diagnostic de thromboembolie veineuse varie de 8 à 10 par 10 000 années-femmes chez les utilisatrices de contraceptifs oraux à faible teneur en œstrogènes (< 50 µg d'éthinylœstradiol). Les données les plus récentes laissent entendre que la fréquence d'un diagnostic de thromboembolie veineuse est d'environ 4,4 par 10 000 années-femmes chez les utilisatrices qui ne sont pas enceintes et qui n'utilisent pas de COC et qu'elle varie de 20 à 30 par 10 000 années-femmes chez les femmes enceintes ou en postpartum.

Globalement, le risque de thromboembolie veineuse chez les utilisatrices de COC à faible teneur en œstrogènes (< 50 µg d'éthinylœstradiol) est deux à trois fois plus élevé que chez les femmes qui ne sont pas enceintes et qui n'utilisent pas de COC et il demeure plus faible que le risque associé à la grossesse et à l'accouchement.

Il a été démontré que le risque de thromboembolie veineuse associé aux COC est lié à la dose d'œstrogènes, car le risque diminuait à mesure que les doses diminuaient de 100 µg à 50 µg, puis à 30 µg. On ignore si des doses aussi faibles que 10 µg offrent une plus grande protection. LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 procure une dose quotidienne de 30 mcg d'éthinylœstradiol pendant 21 jours de chaque cycle de 28 jours.

On a rapporté chez des utilisatrices de COC des cas de thrombose, une affection extrêmement rare, dans d'autres vaisseaux sanguins (p. ex., dans des veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes). Il n'existe aucun consensus quant à la question de savoir si la survenue de ces événements est associée à l'utilisation de COC.

### *Thromboembolie artérielle*

Le risque de thromboembolie artérielle chez les utilisatrices de contraceptifs oraux contenant moins de 50 µg d'éthinylœstradiol varie d'environ 1 à 3 cas par 10 000 années-femmes. La thromboembolie artérielle, qui comprend l'accident vasculaire cérébral, l'occlusion vasculaire et l'infarctus du myocarde, peut être mortelle.

### **Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse ou artérielle ou d'AVC**

Les autres facteurs de risque généraux de thromboembolie veineuse (TEV) ou artérielle (TEA) comprennent, entre autres, l'âge, l'obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>), les antécédents personnels de TEV ou de TEA, les antécédents familiaux de TEV/TEA (la survenue d'un cas chez un proche parent à un âge relativement jeune évoque une prédisposition génétique) et le lupus érythémateux disséminé. Si une prédisposition héréditaire ou acquise à la thromboembolie veineuse ou artérielle est soupçonnée, on devrait adresser la patiente à un spécialiste qui l'aidera à décider si elle devrait ou non utiliser un COC. Une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure ou un traumatisme peuvent accroître temporairement le risque de TEV/TEA. Dans ces cas, il est préférable d'interrompre l'utilisation du COC (au moins quatre semaines à l'avance dans le cas d'une intervention chirurgicale non urgente) et de recommencer la prise du COC seulement deux semaines après la fin de l'immobilisation. Par ailleurs, les patientes qui ont des varices ou une jambe dans le plâtre doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Les autres facteurs de risque sont notamment le tabagisme (le risque de TEV/TEA augmente avec l'intensité du tabagisme et l'âge, en particulier chez les femmes âgées de plus de 35 ans), la dyslipoprotéïnémie, l'hypertension, la migraine, la cardiopathie valvulaire et la fibrillation auriculaire.

Parmi les facteurs biochimiques pouvant indiquer une prédisposition héréditaire ou acquise à la TEV/TEA, mentionnons la mutation du facteur V de Leiden et la résistance à la protéine C activée, le déficit en antithrombine III, le déficit en protéine C, le déficit en protéine S, l'hyperhomocystéinémie (p. ex., attribuable aux mutations C677T et A1298 du gène de la MTHFR), la mutation G20210A du gène de la prothrombine et les anticorps antiphospholipides (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique).

Dans l'évaluation des risques et des bienfaits, le médecin doit prendre en considération que le traitement adéquat d'une maladie peut réduire le risque associé de thrombose et que le risque lié à la grossesse est supérieur au risque associé à l'utilisation d'un COC dont la teneur en éthinylœstradiol est < 0,05 mg.

## **Hépatique/biliaire/pancréatique**

### **Ictère**

Il faut prescrire avec soin et sous étroite observation LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 aux patientes qui ont eu un ictère, y compris un ictère cholestatique, durant la grossesse.

Le développement d'un prurit ou d'un ictère généralisé graves exige de retirer le médicament jusqu'à la résolution du problème.

Si une patiente développe un ictère de type cholestatique, elle ne doit pas reprendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30. Chez les patientes qui prennent des contraceptifs oraux, il peut y avoir des changements de composition de la bile et il y a des rapports d'une augmentation de cas de calculs biliaires.

### **Nodules hépatiques**

Des nodules hépatiques (des adénomes et de l'hyperplasie nodulaire focale) ont été rapportés, particulièrement chez les utilisatrices à long terme de contraceptifs oraux. Bien que ces lésions soient extrêmement rares, elles ont causé des hémorragies intra-abdominales fatales et devraient être considérées pour les femmes qui ont une masse abdominale, des douleurs abdominales aiguës ou un saignement intra-abdominal vérifié.

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

Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux présentent un risque accru de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après quatre ou cinq ans.

### **Hépatite C**

La patiente doit cesser de prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 avant l'instauration du schéma thérapeutique contre le virus de l'hépatite C (VHC) associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir avec ou sans dasabuvir (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Durant les essais cliniques sur l'association d'ombitasvir, de paritaprévir et de ritonavir avec ou sans dasabuvir, les hausses du taux d'ALT dépassant 5 à plus de 20 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes en bonne santé et les femmes infectées par le VHC qui prenaient des médicaments contenant de l'éthinylœstradiol, comme les COC. On conseille aux médecins de consulter le libellé du schéma thérapeutique contre le VHC associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir avec ou sans dasabuvir pris de façon concomitante pour obtenir de plus amples renseignements sur la reprise du traitement par LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30.

### **Système immunitaire**

#### **Œdème angioneurotique**

Les œstrogènes exogènes peuvent causer ou exacerber les symptômes d'un œdème angioneurotique, surtout chez les femmes atteintes d'œdème angioneurotique héréditaire.

### **Surveillance et essais de laboratoire**

Avant de prescrire un contraceptif oral, il faut effectuer une anamnèse, en notant soigneusement les antécédents familiaux, ainsi qu'un examen physique complet, y compris une mesure de la tension artérielle. Par ailleurs, le médecin doit écarter la possibilité de troubles de la coagulation si des membres de la famille ont présenté des affections thromboemboliques (p. ex., thrombose veineuse profonde, AVC, infarctus du myocarde) à un jeune âge. Il faut aussi effectuer un examen des seins, du foie, des extrémités et des organes pelviens, ainsi qu'un test de Papanicolaou (Pap) si la patiente a une vie sexuelle active.

Le premier examen de suivi devrait avoir lieu trois mois après la prescription du contraceptif oral. Par la suite, les examens seront effectués une fois par année, ou plus souvent, s'il y a lieu. L'examen annuel doit comprendre les mêmes éléments que l'examen initial (énumérés ci-dessus) ou être conforme aux recommandations du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

### **Neurologique**

Le début ou l'exacerbation de migraines ou le développement de maux de tête selon un nouveau modèle récurrent, persistant ou grave, exige l'arrêt de LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 et

l'évaluation de la cause.

## **Ophthalmologique**

Les patientes qui sont enceintes ou qui prennent des contraceptifs oraux, peuvent développer un œdème de la cornée qui pourrait causer des problèmes visuels et des changements de tolérance aux lentilles cornéennes, tout particulièrement chez celles qui portent des lentilles rigides. Les lentilles cornéennes molles ne causent pas normalement de problèmes. Si des modifications de tolérance de lentilles de contact apparaissent, il faudrait peut-être arrêter de les porter temporairement ou en permanence.

## **Considérations périopératoires**

Il y a un risque accru de complications thromboemboliques suivant toute intervention chirurgicale importante chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Si possible, il faudrait arrêter LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 et trouver une méthode alternative au moins un mois avant toute chirurgie MAJEURE non urgente. Il ne faut pas reprendre les contraceptifs oraux avant la première période menstruelle suivant le départ de l'hôpital après l'intervention chirurgicale.

## **Psychiatrique**

Les patientes aux antécédents de perturbation affective, tout particulièrement la dépression, peuvent être plus sujettes à une réapparition de la dépression en prenant des contraceptifs oraux. Dans les cas de graves récives, il faudrait faire un essai d'une méthode contraceptive alternative qui pourrait aider à clarifier la relation possible. Les femmes au syndrome prémenstruel (SPM) peuvent avoir une réaction différente aux contraceptifs oraux allant d'une amélioration des symptômes à une aggravation de leur état.

## **Système rénal**

### ***Rétention aqueuse***

Les contraceptifs hormonaux peuvent causer une certaine rétention aqueuse. La prudence et une étroite surveillance s'imposent lorsque des contraceptifs oraux sont prescrits à des femmes présentant un état qui pourrait être aggravé en présence de rétention aqueuse.

## **Santé sexuelle**

### ***Reproduction***

Après avoir cessé de prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30, la patiente devrait attendre avant toute grossesse au moins un cycle spontané normal afin de pouvoir établir la date de la grossesse. Durant cette période, il faudrait utiliser une autre méthode contraceptive.

## **Peau**

L'utilisation de COC 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 ou aux rayons ultraviolets lorsqu'elles prennent des COC. Dans bien des cas, les chloasmas ne sont pas totalement réversibles.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Les femmes enceintes ne devraient pas prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30. Toutefois, s'il y a conception accidentelle tout en prenant la pilule, il n'y a aucune preuve concluante que l'œstrogène et le progestatif auront un effet négatif sur l'enfant à naître.

### **7.1.2 Allaitement**

Chez les femmes qui allaitent, l'utilisation de contraceptifs oraux mène à une excrétion des composants hormonaux dans le lait maternel et cela peut réduire sa quantité et sa qualité. Si la personne commence à prendre des contraceptifs oraux après le début de la lactation, il ne semble pas y avoir d'effet quant à la quantité et la qualité du lait. Il n'y a aucune preuve indiquant que de faibles doses de CO sont dangereuses pour l'enfant allaité.

### **7.1.3 Enfants**

L'innocuité et l'efficacité de LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 ont été établies chez la femme en âge de procréer et l'utilisation de ce produit avant la première apparition des règles n'est pas indiquée.

### **7.1.4 Personnes âgées**

LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 n'a pas été étudié chez la femme ménopausée et n'est pas indiqué dans cette population.

## **Avantages non contraceptifs des contraceptifs oraux**

De nombreux avantages de santé autres que la contraception ont été rapportés.

1. Les contraceptifs oraux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'endomètre et des ovaires.
2. Les contraceptifs oraux réduisent la possibilité de l'apparition de maladies du sein bénignes.
3. Les contraceptifs oraux réduisent la possibilité de l'apparition de kystes fonctionnels de l'ovaire.
4. Les utilisatrices de pilules ont moins de perte de sang menstruel et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit la possibilité de développer une anémie ferriprive.
5. L'utilisation de contraceptifs oraux peut réduire la gravité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel et peut même améliorer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres problèmes androgènes.
6. Vous pouvez trouver d'autres avantages non contraceptifs dans la version révisée du *Rapport sur les contraceptifs oraux de 1994* de Santé Canada.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

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

- anomalies congénitales
- cancer du sein
- embolie pulmonaire
- hémorragie cérébrale
- hypertension
- infarctus du myocarde
- lésions neuro-oculaires (p. ex., thrombose rétinienne)
- maladie de la vésicule biliaire
- thromboembolie artérielle ou veineuse
- thrombophlébite
- thrombose cérébrale
- thrombose mésentérique
- tumeurs hépatiques bénignes ou malignes

Les effets indésirables suivants ont aussi été rapportés chez des patientes utilisant des contraceptifs oraux :

Des nausées et des vomissements, habituellement les effets indésirables les plus fréquents liés aux contraceptifs oraux, surviennent à une fréquence d'environ 10 % ou moins au cours du premier cycle. Les effets indésirables suivants sont généralement rapportés moins fréquemment ou à l'occasion seulement :

**Affections gastro-intestinales** : colite ulcéreuse<sup>a</sup>, maladie de Crohn<sup>a</sup>, diarrhée, douleur abdominale, symptômes gastro-intestinaux (p. ex., crampes et ballonnements intestinaux), pancréatite

**Troubles généraux** : œdème

**Affections hématologiques et du système lymphatique** : syndrome hémolytique et urémique

**Affections hépato-biliaires** : anomalies de la fonction hépatique<sup>a</sup>, formation de calculs biliaires<sup>a</sup>, ictère cholestatique

**Affections du système immunitaire** : hypersensibilité

**Infections et infestations** : candidose vaginale, rhinite, vaginite

**Investigations** : modification du poids (gain ou perte), réduction de la tolérance aux glucides

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : modifications de l'appétit, hypertriglycéridémie (risque accru de pancréatite associé à l'utilisation de COC)<sup>a</sup>, porphyrie

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : lupus érythémateux disséminé<sup>a</sup>

**Affections du système nerveux** : céphalées, chorée, chorée de Sydenham<sup>a</sup>,

étourdissements, migraines, névrite optique,

**Affections oculaires** : cataractes, accentuation de la courbure de la cornée, intolérance aux lentilles cornéennes, thrombose rétinienne

**Affections de l'oreille et du labyrinthe** : troubles auditifs, perte de l'ouïe liée à une otospongiose<sup>a</sup>

**Affections des organes de la reproduction et du sein** : aménorrhée pendant et après le traitement, diminution possible de la lactation si le traitement commence immédiatement après l'accouchement, dysménorrhée, écoulement vaginal, hyperplasie endocervicale, métrorragie, microrragie, modifications mammaires (p. ex., sensibilité, gonflement et sécrétion), modification du flux menstruel, stérilité temporaire après l'arrêt du traitement, syndrome ressemblant au syndrome prémenstruel

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : alopecie, chloasma ou mélasma pouvant persister, éruption hémorragique, éruption cutanée (allergique), érythème noueux, érythème polymorphe, *herpes gestationis*<sup>a</sup>, hirsutisme, prurit lié à une cholestase<sup>a</sup>, urticaire

**Affections psychiatriques** : dépression nerveuse, modifications de la libido, nervosité

**Affections du rein et des voies urinaires** : altération de la fonction rénale, syndrome rappelant une cystite

**Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et les polypes)** : augmentation du volume des léiomyomes utérins

**Affections vasculaires** : hypertension<sup>a</sup>, phénomène de Raynaud

<sup>a</sup> Le lien entre la survenue ou l'aggravation de ces maladies et l'utilisation de COC n'a pas été établi de façon concluante.

## 8.2 Effets indésirables identifiés lors 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 événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les événements indésirables signalés lors d'essais cliniques de LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 à une fréquence de  $\geq 1$  % aux cycles 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24 et globalement sont illustrés au tableau 1 ci-dessous.



**Tableau 1. Incidence des réactions indésirables signalées à une fréquence de  $\geq 1\%$  des patientes avec LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30**

Effets indésirables	(%) Taux d'incidence								
	1	2	3	6	9	12	18	24	Ensemble
Saignement irrégulier	33,61	26,90	25,12	19,37	22,48	17,92	17,51	15,50	20,18
Aménorrhée	0,00	2,42	2,52	2,96	3,11	3,58	4,77	3,43	3,13
Crampes/douleurs abdominales	11,15	7,05	5,64	4,08	3,41	3,41	23,30	2,95	3,85
Maux de tête	7,93	4,50	3,57	2,92	2,42	1,71	0,76	1,48	2,50
Nausée	6,28	2,47	1,22	1,17	0,14	0,34	0,00	0,37	1,03
Écoulement vaginal	1,65	0,62	0,85	0,47	0,14	0,34	0,00	0,37	0,48
Mal de dos	2,23	1,15	0,85	0,58	0,57	0,68	0,51	0,37	0,64
Étourdissement	1,65	0,53	0,38	0,47	0,43	0,17	0,00	0,37	0,33
Sein endolori	1,73	0,62	0,66	0,58	0,28	0,17	0,00	1,48	0,44
Nervosité	1,07	0,44	0,19	0,12	0,14	0,34	0,00	0,37	0,23

### 8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

Les effets indésirables signalés lors d'essais cliniques à une fréquence de  $> 0,2\%$  à  $< 1\%$  sont illustrés au tableau 2.

**Tableau 2. Incidence des réactions indésirables signalées à une fréquence de  $> 0,2\%$  à  $< 1\%$  des patientes avec LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30**

Effets indésirables	(%) Taux d'incidence								
	1	2	3	6	9	12	18	24	Ensemble
Dépression	0,58	0,88	0,28	0,23	0,14	0,17	0,25	0,00	0,30
Ballonnements	0,66	0,53	0,38	0,23	0,28	0,17	0,25	0,37	0,25

### 8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché

Un risque accru des réactions indésirables graves suivantes a été associé à l'utilisation de contraceptifs oraux.

- Thrombophlébite
- Embolie pulmonaire
- Thrombose mésentérique
- Lésions neuro-oculaires par ex. thrombose rétinienne
- Infarctus du myocarde
- Thrombose cérébrale
- Hypertension
- Tumeurs hépatiques bénignes
- Maladie de la vésicule biliaire

Les réactions indésirables suivantes ont aussi été rapportées chez les patientes qui prennent des contraceptifs oraux :

La nausée et le vomissement, normalement les réactions négatives indésirables les plus courantes, se produisent chez environ 10 % ou moins des patientes durant le premier cycle. D'autres réactions, en règle générale, apparaissent moins fréquemment ou seulement à l'occasion.

- Symptômes gastro-intestinaux (comme des crampes abdominales et des ballonnements)
- Hémorragie intermenstruelle
- Saignement vaginal
- Changement du débit menstruel
- Dysménorrhée
- Aménorrhée durant et après traitement
- Stérilité temporaire après l'arrêt du traitement
- Œdème
- Chloasma ou mélasma qui dure
- Changements dans les seins : endolorissement, grossissement et sécrétion
- Changement de poids (augmentation ou réduction)
- Hyperplasie endocervicale
- Réduction possible de la lactation lorsque administré immédiatement post-partum
- Ictère cholestatique
- Migraine
- Augmentation de taille de léiomyome utérin
- Éruption cutanée (allergique)
- Dépression
- Tolérance réduite aux glucides
- Candidose vaginale
- Syndrome prémenstruel
- Intolérance aux lentilles de contact
- Changements de courbure cornéenne (plus prononcée)
- Cataractes
- Névrite optique
- Thrombose rétinienne
- Changements de libido
- Chorée
- Changements d'appétit
- Syndrome ressemblant à la cystite
- Rhinite
- Maux de tête
- Nervosité
- Étourdissement
- Hirsutisme
- Chute des cheveux
- Érythème multiforme
- Érythème noueux
- Éruption hémorragique

- Vaginite
- Porphyrie
- Fonction rénale diminuée
- Phénomène de Raynaud
- Trouble auditif
- Syndrome hémolytique et urémique
- Pancréatite

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Aperçu

L'administration concomitante de contraceptifs oraux et avec d'autres médicaments peut modifier l'effet de l'un ou l'autre des médicaments. Une efficacité réduite du contraceptif oral est plus probable avec des formulations de dosage réduit. Il est important de connaître tous les médicaments qu'une patiente prend, tant sous ordonnance qu'en vente libre, avant de prescrire des contraceptifs oraux.

Reportez-vous au *Rapport sur les contraceptifs oraux de 1994* de Santé Canada, version révisée, pour les interactions possibles de médicaments avec les CO.

### 9.2 Interactions médicament-médicament

**Tableau 3**  
**Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux (CO)**

Classe thérapeutique	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Antiacides		Diminution de l'absorption intestinale des progestatifs	Espacer de 2 heures la prise de ces médicaments
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	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 Rifampicine	Accélération du métabolisme des progestatifs Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes	Utiliser une autre méthode contraceptive

Classe thérapeutique	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfonamide Tétracyclines	Induction des enzymes microsomales hépatiques Perturbation de la circulation entéro-hépatique	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 CO et augmenter le risque d'ictère cholestatique	
Anticonvulsivants	Carbamazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Topiramate	Induction des enzymes microsomales hépatiques Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la liaison des progestatifs et de l'éthinylœstradiol à la globuline de fixation des hormones sexuelles (SHBG)	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (50 µg 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 taux sériques de triglycérides et de cholestérol entraînant une réduction de l'efficacité des CO	Utiliser une autre méthode contraceptive
Inhibiteurs de la protéase du VHC	Télaprévir	Mécanisme incertain, peut-être attribuable à un effet sur les transporteurs GI, entraînant une diminution de l'aire sous la courbe (ASC) de l'éthinylœstradiol	L'exposition à l'éthinylœstradiol a été réduite lors de la prise concomitante de télaprévir; utiliser des méthodes contraceptives non hormonales d'appoint lorsque les

Classe thérapeutique	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
			contraceptifs hormonaux sont utilisés en même temps que le téléprévir
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Ritonavir	Induction des enzymes microsomales hépatiques	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode contraceptive
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomales hépatiques	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode contraceptive
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Benzodiazépines Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomales 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.
Autres médicaments	Antihistaminiques Analgésiques Antimigraineux Phénylbutazone Vitamine E	Réduction signalée de l'efficacité des CO À confirmer	
	Bosentan	Induction des enzymes microsomales hépatiques	Envisager le remplacement du CO par une méthode contraceptive non hormonale ou l'utilisation d'une méthode contraceptive barrière d'appoint

**Tableau 4**  
**Médicaments dont l'action est modifiée par les contraceptifs oraux (CO)**

<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Médicament</b>	<b>Modification de l'action de l'autre médicament</b>	<b>Mesure proposée</b>
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol et d'acétaldéhyde	Utiliser avec prudence
Agonistes alpha <sub>2</sub> -adrénergiques	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif	Utiliser avec prudence
Anticoagulants	Tous	Les CO 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
	Lamotrigine	La diminution du taux de lamotrigine peut occasionner des crises convulsives	Utiliser une autre méthode contraceptive
Antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les CO peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie	Utiliser un œstroprogestatif oral à faible dose ou une autre méthode contraceptive Surveiller la glycémie
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthildopa	Les œstrogènes favorisent la rétention sodée; les progestatifs n'ont aucun effet	Utiliser des CO à faible dose d'œstrogène ou utiliser une autre méthode contraceptive
	Bêtabloquants	Augmentation de l'effet du médicament (ralentissement du métabolisme)	Ajuster 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

<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Médicament</b>	<b>Modification de l'action de l'autre médicament</b>	<b>Mesure proposée</b>
Acide aminocaproïque		Théoriquement, un état d'hypercoagulabilité pourrait survenir puisque les CO augmentent les facteurs de coagulation	Éviter d'utiliser ces deux médicaments en même temps
Bêtamimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments	Ajuster la dose du médicament au besoin L'arrêt de la prise du CO peut entraîner une activité excessive du médicament
Caféine		Les CO peuvent amplifier les effets de la caféine, car les CO perturbent le métabolisme hépatique de la caféine	Utiliser avec prudence
Hypocholestérolémiant	Clofibrate	Les CO peuvent exercer un effet antagoniste; ils peuvent aussi accélérer le métabolisme du clofibrate	Il faudra peut-être augmenter la dose du clofibrate
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée de la concentration sérique	Il faudra peut-être diminuer la dose
Cyclosporine		Risque d'augmentation de la concentration de cyclosporine et d'hépatotoxicité	Surveiller la fonction hépatique Il faudra peut-être diminuer la dose de cyclosporine
Acide folique		Il a été rapporté que les CO altéraient le métabolisme des folates	La patiente devra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément d'acide folique
Mépidine		Augmentation possible de l'effet analgésique et dépression du SNC par suite du ralentissement du métabolisme de la mépidine	Utiliser cette association avec prudence
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 CO à plus faible dose En présence de galactorrhée ou d'hyperprolactinémie, utiliser une autre méthode contraceptive
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Augmentation de l'effet (accélération du métabolisme)	Utiliser avec prudence

<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Médicament</b>	<b>Modification de l'action de l'autre médicament</b>	<b>Mesure proposée</b>
Théophylline	Tous	Diminution de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité	Utiliser avec prudence Surveiller les concentrations de théophylline
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (et d'autres peut-être)	Accroissement des effets indésirables, p. ex., dépression	Utiliser avec prudence
Vitamine B <sub>12</sub>		Il a été rapporté que les CO réduisent les concentrations sériques de vitamine B <sub>12</sub>	La patiente devra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément de vitamine B <sub>12</sub>

### **Substances diminuant l'efficacité des COC**

Les médicaments ou les produits à base de plantes médicinales inducteurs de certaines enzymes peuvent réduire les concentrations plasmatiques des COC et potentiellement diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés ou entraîner une augmentation des saignements intermenstruels. Certains antibiotiques, antifongiques, anticonvulsivants, sédatifs et hypnotiques ainsi que les produits contenant du millepertuis comptent parmi les médicaments ou produits à base de plantes médicinales qui peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

Des études ont évalué l'administration concomitante de plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex., le ritonavir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex., la névirapine) et des contraceptifs oraux hormonaux combinés. Des modifications significatives (augmentations ou diminutions) de la valeur moyenne de l'aire sous la courbe (ASC) de l'œstrogène et du progestatif et une perturbation potentielle du métabolisme hépatique ont été notées dans certains cas, ce qui pourrait nuire à l'efficacité et à l'innocuité des contraceptifs oraux. Les professionnels de la santé devraient consulter les renseignements approuvés concernant les interactions médicament-médicament de chacun des inhibiteurs de la protéase du VIH.

### **Effets des contraceptifs oraux combinés sur d'autres médicaments**

Les COC contenant de l'éthinylœstradiol, comme LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30, peuvent inhiber le métabolisme d'autres composés. Il a été démontré que les COC diminuent considérablement les concentrations plasmatiques de lamotrigine, probablement parce qu'ils induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine. Comme ce phénomène entraîne une diminution de la maîtrise des crises, un ajustement posologique de la lamotrigine peut se révéler nécessaire.

Les femmes sous thyroïdothérapie pourraient avoir besoin d'une dose plus élevée d'hormone thyroïdienne, car la concentration sérique de globuline liant la thyroxine augmente avec la prise de COC.

### **Administration concomitante contre-indiquée**

Il a été démontré que l'ombitasvir, le paritaprèvir et le ritonavir avec ou sans dasabuvir (médicaments antiviraux à action directe) sont associés à des hausses du taux d'ALT dépassant 5 à plus de 20 fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez les femmes en bonne santé et les femmes infectées par le VHC qui prennent des médicaments contenant de l'éthinylœstradiol, comme les COC (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique**).



### 9.3 Interactions médicament- plante médicinale

Les produits à base de millepertuis (*hypericum perforatum*) peuvent entraîner l'induction des enzymes hépatiques (cytochrome P450) et du transporteur p-glycoprotéine ainsi que réduire l'efficacité des contraceptifs stéroïdiens, entraînant aussi, de ce fait, une métrorragie.

### 9.4 Interactions médicament-tests de laboratoire

L'interprétation des résultats des épreuves de laboratoire doit tenir compte de la prise d'un contraceptif oral. Les paramètres suivants sont modifiés :

#### **Fonction hépatique**

Aspartate aminotransférase (AST) sérique – Augmentations variables rapportées  
Phosphatase alcaline et gamma-glutamine transférase (GGT) – Augmentations légères

#### **Coagulation**

Augmentations minimales de la valeur des paramètres tels que le taux de prothrombine et les taux des facteurs VII, VIII, IX et X

#### **Fonction thyroïdienne**

Augmentation de la concentration de la protéine fixant la thyroxine comme l'indiquent la hausse du taux de thyroxine sérique totale et la diminution de la fixation de la T3 aux résines

#### **Lipoprotéines**

Possibilité de légères modifications des fractions lipoprotéiniques du cholestérol, mais leur importance clinique n'a pas été démontrée

#### **Gonadotrophines**

Inhibition des taux de LH et de FSH par les contraceptifs oraux; attendre 2 semaines après l'arrêt des contraceptifs oraux avant de faire les dosages

#### **Tolérance au glucose**

Résultat de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale inchangé ou légèrement diminué

#### **Histologie et cytologie**

Aviser les anatomopathologistes que la patiente prend des contraceptifs oraux lors des demandes d'examen de tissus prélevés chirurgicalement ou de frottis cervicaux (test Pap)

## 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 atteint un effet contraceptif principalement par inhibition de l'ovulation par le biais d'une suppression de gonadotrophine.

Il est reconnu que les contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et des progestatifs affectent les fonctions hypothalamique, pituitaire et ovarienne. Ils peuvent modifier de nombreux autres systèmes physiologiques. Bien que les mécanismes exacts ne soient pas bien compris, il semble accepté que l'inhibition de la « crête ovulaire » de l'hormone

lutéinisante (LH) est un facteur constant et contributif. Les contraceptifs oraux produisent leur action contraceptive d'au moins quatre façons :

1. Par la modification des propriétés physiques et chimiques de la glaire cervicale, empêchant ainsi la pénétration du sperme.
2. Changements de l'endomètre entravant l'implantation.
3. Inhibition de l'ovulation.
4. De subtils changements de l'axe hypothalamique- pituitaire-ovarien avec une modification possible de la fonction du corps jaune. Les profils des stéroïdes indiquent assez souvent soit une absence soit une insuffisance de l'activité lutéale, ou une réduction importante et graduelle de plusieurs indices de la fonction lutéale.

Il est fort possible qu'aucun de ces facteurs ne puisse expliquer seul le niveau élevé de l'effet anti-fécondité de tout contraceptif oral. Il se peut qu'ils jouent chacun un rôle dans la production d'une contraception efficace.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 25 °C).

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

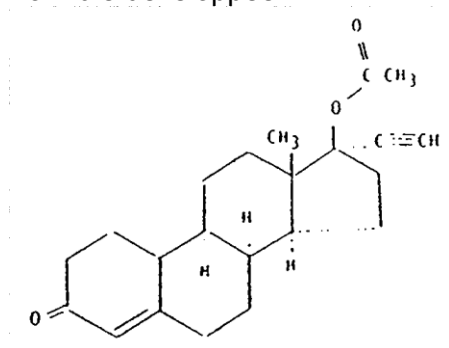
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : **acétate de noréthindrone**

Nom chimique : 17- $\alpha$ -éthynyl-19-ester d'acétate de nortestostérone

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{22}H_{28}O_3$  et 340,07

Formule développée :



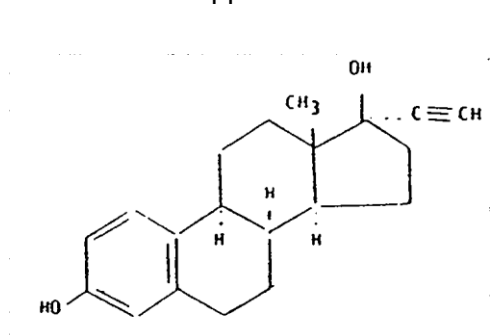
Propriétés physicochimiques : un solide blanc à point de fusion de 157° à 163 °C, soluble librement dans la dioxane, un peu soluble dans l'éther et insoluble dans l'eau.

Nom propre : **éthinyloestradiol**

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{20}H_{24}O_2$  et 296,41

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : une fine poudre blanche, inodore et cristalline, insoluble dans l'eau, mais soluble dans les huiles végétales et les solvants organiques.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Un sommaire de l'expérience avec le médicament LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 pour un régime posologique de 28 jours

Total des sujets inscrits à l'étude	1 289
Total des sujets encore actifs	0
Total des jours d'étude de l'expérience	467 680
Total des cycles d'expérience	17 139
<u>Nombre de grossesses</u>	
Échec du traitement	1
Échec des sujets	6
<u>Grossesse par 100 femmes-années (indice de Pearl)</u>	
Efficacité thérapeutique	0,07
Échec des sujets	0,42
Efficacité de l'utilisation	0,49

### 14.2 Résultats de l'essai

#### Cycle menstruel

L'information sur les incidences de microrragies et de saignements est présentée au Tableau 5.

**Tableau 5. Pourcentage de l'incidence totale**

Effet	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 6	Cycle 12	Cycle 24	Ensemble
<b>Intermenstruel</b>							
Microrragies	12,6	8,7	8,8	6,3	5,7	3,8	6,0
Légères	20,4	17,8	14,2	12,2	10,6	9,5	11,7
Modérées	9,9	9,8	6,9	6,6	6,3	5,7	6,8
Abondantes	4,2	3,3	2,4	1,8	1,0	-	1,8
<b>Saignement irrégulier</b>							
	33,6	26,9	25,1	19,4	17,9	15,5	20,18
<b>Aménorrhée</b>							
	0	2,42	2,52	2,96	3,58	3,43	3,13

## Changements de poids

L'information sur les changements de poids est présentée dans le tableau 6.

**Tableau 6. Sommaire des gains ou pertes de poids**

Dernières données de poids disponibles durant	Réduction	Aucun changement	Augmentation	Changement de poids moyen (lb)
	Nombre de sujets (%)	Nombre de sujets (%)	Nombre de sujets (%)	
Cycle Intervalle 1-3	306 (39,08)	119 (15,19)	358 (45,72)	0,00
Cycle Intervalle 4-6	331 (42,00)	88 (10,27)	376 (47,71)	0,00
Cycle Intervalle 7-12	307 (41,65)	61 (8,27)	369 (50,06)	1,01
Dernier cycle	216 (41,86)	28 (5,42)	272 (52,71)	1,52
<b>Total</b>	<b>1 160 (41,07)</b>	<b>289 (10,23)</b>	<b>1 375 (48,69)</b>	<b>0,00</b>

La différence entre le pourcentage de gain ou perte de poids pendant l'étude n'était pas grande, toutefois les rapports étaient plus élevés pour le gain de poids. Dans l'ensemble, 48,6 % des sujets ont rapporté un gain de poids, 41,0 % une perte de poids et 10,2 % aucun changement de poids.

## Abandon de patientes

Le nombre de patientes qui ont abandonné était de 292 sujets ou 22,6 % à cause d'une perte de contact; 223 ou 18,0 % ont abandonné à cause d'effets indésirables. Si l'on poursuit en séquence numérique, 63 ou 4,8 % ont quitté l'endroit de l'étude 43 ou 3,6 % ont quitté pour des raisons personnelles; 35 ou 2,7 % ont quitté pour devenir enceinte; 43 ou 3,3 % ont changé de méthode de contraception; 41 ou 3,2 % ont quitté pour des raisons médicales et 35 ou 2,7 % ont quitté sans donner de raison.

## Cytologie

On a fait subir des tests de Papanicolaou initiaux à presque tous les sujets inscrits (1 275 patientes). Tous ces tests étaient classifiés dans la plage normale à l'exception d'une personne qui présentait une tumeur de grade III. Tout au long de l'étude, des tests de Papanicolaou ont été faits de façon aléatoire, pour un total de 3 436 tests de Pap pendant les 49 cycles de traitement. Plus de 99 % des tests ont été classifiés dans la plage normale. Seules cinq personnes ont eu des tests de grade III, mais aucune n'a eu un diagnostic de cancer.

## **15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Pharmacologie détaillée**

La noréthindrone (NET) et l'éthinylœstradiol (EO) ont tous deux été sujets d'examen biologiques poussés au cours des vingt dernières années. On a estimé, en utilisant un titrage Clauberg avec les lapins, que la noréthindrone possède une activité progestative orale au

moins 10 fois celle de la progestérone injectée. On a remarqué seulement une faible activité œstrogénique en plus d'une certaine activité androgène (9 % de celle du méthyltestostérone). On a montré que l'éthinylœstradiol est un peu plus actif que le 17 $\beta$ -œstradiol utilisant le test de racornissement vaginal chez les rates.

On a donné de la noréthindrone/éthinylœstradiol dans un rapport de 1,0/0,035 à des rates pendant 22 jours à une dose quotidienne de 0,15 mg/kg et cela s'est avéré efficace pour réduire l'activité des portées durant une période de cohabitation de 15 jours avec des mâles fertiles. Après la période de dosage, ces femelles ont retrouvé leur fécondité.

Les caractéristiques œstrogéniques, progestatives et antigonadotropes apparaissent dans le profil endocrinien de cette combinaison. On a montré clairement chez les rates un effet utéro-trophique pour une plage de 0,1 à 0,4  $\mu$ g, de la dose orale totale. Chez les lapins, on a enregistré un indice McPhail de 2,6 à un dosage oral total de 0,8 mg de cette combinaison de progestatif/œstrogène. À un dosage total de 450  $\mu$ g (selon un contenu EO l'hypertrophie ovarienne compensatoire est entièrement inhibée chez les rates hémichâtrées.

### **Études de toxicité de l'acétate de noréthindrone chez les animaux**

La valeur de la DL<sub>50</sub> de l'acétate de noréthindrone sur l'administration intrapéritonéale chez les rats dépassait 1 000 mg par kg de poids corporel. Le médicament ne produit aucun effet toxique ou anomalie après l'administration orale aux chiens en un seul dosage de 30 mg.

L'administration de l'acétate de noréthindrone par la méthode de médicament-diète chez les rates au cours d'une période de 41 semaines a mené à une réduction de la faim et un gain de poids comparable à ce qui suit l'utilisation de la noréthindrone. Les animaux ont reçu des doses moyennes quotidiennes de 6, 14 et 27 mg par kg de poids corporel.

Les résultats d'hématocrite, d'hémoglobine et de leucocytose n'ont pas été affectés de manière remarquable. Les valeurs de cholestérol étaient faibles chez tous les animaux qui ont reçu le médicament, mais toutes les autres déterminations microchimiques (minéraux, transaminase, protéines, bilirubine, glucose et azote d'urée) avaient des valeurs normales. L'examen histologique des tissus a montré une dépression fonctionnelle des testicules et des vésicules séminales et une atrophie des glandes pituitaires et surrénales aux deux niveaux les plus élevés. On a aussi noté une atrophie des cellules du foie et plusieurs déviations mineures. Les résultats indiquaient que l'acétate est aussi bien toléré que la noréthindrone pour une utilisation continue à long terme.

### **Utilisation à long terme de la noréthindrone chez les singes**

L'administration orale à long terme de la noréthindrone aux singes rhésus femelles n'a produit que des changements temporaires dans la fonction ovarienne. Six singes ont été traités pendant deux ans et 12 pendant un an à un dosage quotidien de 2,5 mg par jour pendant 21 jours de chaque cycle. Ceci est comparable à un dosage quotidien de 25 mg par jour pendant des périodes de huit et de quatre ans chez les humains.

Des études exhaustives ont été menées sur le sang, la moelle osseuse et sur divers autres tissus et organes, particulièrement les ovaires. Les seules différences à noter entre les animaux du groupe témoin et les animaux traités se situent au niveau des organes génitaux et pituitaires. On ne pouvait pas distinguer les singes traités des singes du groupe témoin en

termes de santé générale, de vivacité et de comportement. Le saignement a commencé normalement le troisième ou le quatrième jour après avoir cessé l'administration mensuelle du médicament, a duré trois ou quatre jours et n'a jamais été prononcé.

Les ovaires des animaux traités pendant un ou deux ans étaient petits, blanchâtres avec seulement de petits follicules visibles et aucun signe de rupture récente ou de corps jaune. L'épithélium germinale était intact et la couche d'ovocytes primordiaux et de jeunes follicules semblait normale. Il y avait à l'intérieur de la couche corticale des follicules vésiculaires, petits et moyens, ainsi que de nombreux corps atrophiques, restes de vieux follicules. Les follicules se sont développés normalement jusqu'à la phase vésiculaire pour ensuite dégénérer sans atteindre leur pleine croissance préovulatoire. Les ovocytes semblaient normaux dans toutes les phases de développement jusqu'à la dernière étape préovulatoire lorsque la maturation a été inhibée.

Les utérus des singes traités avaient des endomètres à évolution chronique sans changements de cellules déciduales dans le stroma. Les voies vaginales présentaient une kératinisation épithéliale modérée à importante. Les glandes mammaires étaient en phase dormante. Les glandes pituitaires des singes traités présentaient une réduction de cellules basophiles.

Les cycles ovulatoires normaux ont repris assez rapidement après l'arrêt du médicament. La peau sexuelle est devenue plus rouge, l'épithélium vaginal est devenu très kératinisé durant l'ovulation et du corps jaune s'est développé dans les ovaires. Le nombre et l'apparence des ovules étaient normaux, tout comme le taux d'atrésie. Les endomètres étaient proliférants ou sécrétoires.

La capacité de concevoir est aussi revenue. Le taux de conception dans le groupe traité se compare favorablement avec celui du groupe témoin. Les bébés des animaux traités étaient tous normaux à la naissance et les femelles se sont développées normalement.

En résumé, on a conclu à partir de ces études que l'administration continue de noréthindrone pendant des périodes d'un ou deux ans a supprimé l'ovulation sans effets permanents sur la fonction ovarienne et la fécondité des singes.

### **Toxicités orales chroniques chez les singes**

Les études de toxicité orale chronique ont été menées avec 8 singes rhésus immatures – 4 mâles et 4 femelles. La noréthindrone a été administrée en quantités de 2,5 mg par kg chaque jour, cinq jours par semaine pendant 183 jours. On n'a trouvé aucun signe microscopique ou évident de toxicité du médicament dans les études de sang, dans les biopsies ou les autopsies. Tel que prévu, les mâles avaient une atrophie des testicules. Il y avait aussi des signes de stimulation hormonale de la peau sexuelle et des glandes mammaires pour les deux sexes et de la muqueuse utérine chez les femelles.

### **Études orales à long terme de la combinaison**

#### **Chiennes**

Une combinaison de 50 mesures d'acétate de noréthindrone à une mesure d'éthinylœstradiol a été administrée oralement pendant 7 ans à des niveaux de dosage de 0,051, 0,51 et 1,275 mg/kg/jour (équivalent à 1, 10 et 25 fois le dosage humain) dans des cycles de 28 jours

(21 jours d'administration du composé suivi de 7 jours de retrait du composé). Seize chiennes ont été choisies pour le groupe témoin et à chaque niveau de dosage.

Toutes les chiennes ont été observées chaque jour. Les poids corporels ont été enregistrés chaque semaine. Il y a eu des examens mammaires une fois par mois. Des examens ophtalmoscopiques (technique indirecte) ont été faits tous les six mois. Des études de coagulation ont eu lieu pour toutes les chiennes deux fois durant la période de contrôle, six fois durant la première année et semestriellement après cela. Des mesures des stéroïdes urinaires ont eu lieu une fois durant la période de contrôle et chaque année par la suite.

Une chienne du groupe témoin et 9 chiennes traitées sont mortes ou ont été sacrifiées in extremis durant l'étude. À la fin des 7 années d'étude, le nombre de chiennes survivantes dans chaque groupe était 15, 15, 14 et 10 au contrôle, à des niveaux de dosage de 0,051, 0,51 et 1,275 mg/kg/jour respectivement.

Une chienne à des niveaux de dosage de 0,051 et 0,51 mg/kg/jour et 2 chiennes à des niveaux de dosage de 1,275 mg/kg/jour ont subi une hystérectomie durant l'étude.

À la fin de 7 années d'étude, les nodules ont été palpés dans le tissu mammaire de 5 chiennes du groupe témoin, 5 chiennes à un niveau de dosage de 0,051 mg/kg/jour, 6 chiennes au niveau de 0,51 mg/kg/jour et 6 chiennes au niveau de 1,275 mg/kg/jour. Les nodules ont fréquemment disparu après des périodes de temps variables. Les nodules ont rarement atteint ou dépassé 10 mm de diamètre et le comportement de ces nodules indiquait souvent leur nature kystique.

On a remarqué de l'alopecie plus fréquemment chez les chiennes traitées que chez les chiennes du groupe témoin. On a remarqué un écoulement vaginal rouge ou brun plus fréquent chez les chiennes du groupe témoin et celles à un niveau de dosage de 0,051 mg/kg/jour. On a rarement noté ce fait chez les chiennes à des niveaux de dosage de 0,51 et 1,275 mg/kg/jour après 18 mois d'étude.

Les chiennes traitées ont gagné plus de poids corporel que les chiennes du groupe témoin.

Il n'y a eu aucun signe de changement considéré comme lié au traitement dans le développement mammaire, le comportement ou les stéroïdes urinaires.

Les concentrations fibrinogènes étaient un peu plus élevées chez les chiennes traitées que chez celles du groupe témoin durant les 6<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> années de l'étude. Dans les études de coagulation, il n'y a pas eu d'autres changements inhabituels.

Les examens ophtalmologiques ont montré des changements oculaires chez plusieurs chiennes de chaque groupe. Aucune relation avec le composé n'a été relevée pour ces changements.

On a observé d'importantes lésions reliées au composé dont l'alopecie et un utérus kystique et/ou grossi chez un certain nombre de chiennes à leur mort. Les effets sur le poids des organes se limitaient à une augmentation des poids utérins des animaux dans la plupart des groupes expérimentaux.

Microscopiquement, les changements reliés au composé incluaient l'absence d'ovulation chez toutes les chiennes du groupe à dosage élevé et chez la plupart des chiennes dans le groupe



à dose moyenne ainsi qu'une incidence accrue et grave d'hyperplasie endométriale kystique et d'adénomyose utérine chez les chiennes dans le groupe à dosage élevé.

L'apparition de tumeurs bénignes du vagin et de l'utérus de plusieurs chiennes dans le groupe à dose élevée était aussi considérée comme étant reliée au composé.

Il y a eu des nodules hyperplasiques et des tumeurs bénignes dans les glandes mammaires de chiennes des groupes témoin et traités, mais l'incidence au niveau plus élevé était un peu plus importante. Il n'y a eu aucune tumeur mammaire maligne chez les chiennes dans cette étude.

## **Singes**

Une combinaison de 50 mesures d'acétate de noréthindrone pour une mesure d'éthinylœstradiol a été administrée oralement aux singes rhésus matures dans une étude à long terme pendant une période de 10 ans aux niveaux de dosage de 0,051, 0,51 et 2,55 mg/kg/jour (1, 10 et 50 fois la dose humaine). Le régime posologique comprenait des cycles consécutifs de 21 jours d'administration du composé suivi de 7 jours de retrait du composé. Seize singes ont été attirés à chaque groupe de traitement; tandis que 16 autres animaux ont reçu seulement des aliments.

Les observations quotidiennes de santé générale n'ont présenté aucune preuve d'effets explicites du traitement avec le médicament ou de changements importants de comportement. Le pourcentage de gain de poids corporel chez les animaux survivants était comparable, même si les poids corporels des groupes traités étaient inférieurs à ceux des groupes témoins, à certains intervalles.

Il y a eu un écoulement vaginal rouge plus fréquent dans les groupes témoins et à faible dose et cela s'observait dans la phase de retrait des groupes de dose moyenne et élevée, reflétant l'action pharmacologique de l'association des médicaments. Aucune modification reliée au composé n'a été notée dans le développement mammaire ou la cytologie vaginale.

On a remarqué une granularité maculaire rétinienne avec et sans foyer de réflectivité modifiée tant chez les animaux du groupe témoin que ceux traités commençant à la 6e année. Bien que l'incidence et la gravité de ces modifications soient apparues plus importantes chez les animaux traités, aucune relation définitive avec le traitement subi par ces spécimens n'a été établie.

Un nombre total réduit de plaquettes et une augmentation de concentrations fibrinogènes ont été notés plus fréquemment pour les singes traités durant les 90 mois initiaux et les 48 mois d'étude, respectivement. Un animal a présenté occasionnellement une concentration de glucose postprandial élevée, mais il n'y a aucun lien apparent avec le traitement ou le dosage. Aucune modification reliée au composé n'a été observée dans les stéroïdes urinaires.

Des petits nodules étaient palpables dans ou près du tissu mammaire de cinq, quatre, trois et deux singes des groupes témoins, des groupes de dosage de 0,051, 0,51 et 2,55 mg/kg/jour, respectivement pendant au moins un examen. Des examens physiques détaillés ont aussi révélé une masse abdominale pour deux singes du groupe témoin, une légère déviation de la colonne vertébrale de deux animaux recevant une faible dose et une veine saphène pulsante pour un animal recevant une forte dose.

On n'a remarqué aucune lésion grave reliée au médicament chez des animaux qui sont morts, qui ont été sacrifiés *in extremis* durant l'étude ou qui ont été sacrifiés à la fin. Une cause fréquente de mort dans cette étude était une dilatation gastrique aiguë, ce qui se produit fréquemment chez les primates non humains. Les lésions observées à l'autopsie semblaient spontanées et non reliées à l'administration du composé.

Une réduction statistiquement importante ( $p < 0,05$ ) dans le poids moyen absolu de l'utérus apparue au niveau de dose élevée était reliée au composé.

Microscopiquement, les lésions reliées au composé incluait l'atrophie utérine, une incidence un peu plus importante de muqueuse et de cellules inflammatoires dans le canal cervical ainsi que la dilatation des acini et des conduits dans les glandes mammaires des singes du groupe à dose élevée et elles étaient considérées comme liées à l'effet pharmacologique de la combinaison de tests.

Dans cette étude, on n'a observé aucun néoplasme relié au composé. On a trouvé une faible incidence d'ensemble de néoplasmes dans tous les organes et tissus examinés. On a noté 6 lésions microscopiques néoplasiques en tout durant toute l'étude : un adénome (origine du canal de Wirsung) pour un animal recevant une faible dose, un carcinome de la cellule de la granulosa (ovaire) pour un animal du groupe témoin à métastase du foie, du ganglion lymphatique et des poumons; et un liomyome (utérus) et 2 papillomes (peau) pour des animaux recevant une dose élevée. À l'exception de carcinomes de la granulosa, aucun autre néoplasme malin n'a été identifié.

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

**RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

**Pr LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30**

**Comprimés d'acétate de noréthindrone [AN] et d'éthinylœstradiol [EO], USP**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. L'information présentée ici n'est qu'un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements sur **LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30**.

**Mises en garde et précautions importantes**

**Tabagisme**

La cigarette augmente le risque de troubles graves du cœur et des vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge, en particulier à partir de 35 ans, ainsi qu'avec le nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les fumeuses âgées de plus de 35 ans ne devraient pas utiliser **LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30**.

**Infections transmissibles sexuellement**

Les contraceptifs oraux, dont **LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30**, ne protègent pas contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris l'infection par le VIH et le sida. Pour vous protéger contre les ITS, utilisez des condoms en latex ou en polyuréthane lorsque vous avez des relations sexuelles et prenez votre contraceptif oral.

**À quoi LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 sert-il?**

**LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30** sert à prévenir la grossesse.

**LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30**, est une pilule contraceptive. On le considère comme étant un contraceptif oral combiné parce qu'il contient deux hormones sexuelles féminines : l'acétate de noréthindrone et l'éthinylœstradiol. Il se révèle très efficace pour prévenir la grossesse lorsqu'il est pris conformément aux directives d'un professionnel de la santé.

**Comment LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 agit-il?**

Les contraceptifs oraux combinés agissent de plusieurs façons :

1. ils empêchent la libération mensuelle d'un ovule par les ovaires;
2. ils modifient le mucus produit par le col de l'utérus, ce qui a pour effet de ralentir le déplacement des spermatozoïdes à travers ce mucus vers l'utérus;
3. ils entraînent dans l'utérus des changements qui empêchent la grossesse;
4. ils modifient la fonction du corps jaune (une structure qui sécrète une hormone dans les ovaires).

## Autres moyens de prévenir la grossesse

Il existe d'autres méthodes de contraception, qui sont normalement moins efficaces que les contraceptifs oraux. Si elles sont utilisées correctement, ces autres méthodes de contraception sont suffisamment efficaces pour beaucoup de femmes.

Le tableau ci-dessous présente les taux de grossesse pour différentes méthodes de contraception. Le taux de grossesse est le nombre de femmes sur 100 qui tombent enceintes en une année.

Grossesses rapportées par 100 femmes par année :

Contraceptif oral combiné	Moins de 1 à 2
Dispositif intra-utérin (DIU)	Moins de 1 à 6
Condom avec mousse ou gel spermicide	De 1 à 6
Minipilule (pilule microdosée)	De 3 à 6
Condom	De 2 à 12
Diaphragme avec mousse ou gel spermicide	De 3 à 18
Spermicide	De 3 à 21
Éponge avec spermicide	De 3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	De 5 à 18
Abstinence périodique (méthode rythmique de tous types)	De 2 à 20
Aucun contraceptif	De 60 à 85

Les taux de grossesse varient parce que les personnes qui utilisent une méthode de contraception ne le font pas toujours avec tout le soin et la régularité nécessaires. Cette observation ne s'applique pas aux DIU puisqu'ils sont implantés dans l'utérus.

Si l'on utilise une méthode de contraception avec soin et régularité, le taux de grossesse devrait alors être plus faible. L'utilisation de certaines méthodes de contraception demande plus d'efforts que la prise d'un seul comprimé chaque jour.

### Quels sont les ingrédients de LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30?

Ingrédients médicinaux : acétate de noréthindrone et éthinylœstradiol.

Ingrédients non médicamenteux : acacia séché par atomisation, sucre à glacer, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs modifié et talc, USP. Également,

- dans les comprimés verts : jaune n° 10 D&C, jaune n° 6 FD&C, bleu n° 1 FD&C;
- dans les comprimés orange pâle : jaune n° 10 D&C, rouge n° 3 FD&C.

### LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 est offert sous les formes pharmaceutiques qui suivent :

LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 est disponible en distributeurs compacts de 21 comprimés (verts) et de 28 comprimés (21 comprimés verts et 7 comprimés « aide-mémoire » orange pâle). Chaque comprimé vert contient 1,5 mg d'acétate de noréthindrone et 30 µg d'éthinylœstradiol.

### Ne prenez pas LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 si :

- vous avez actuellement ou avez déjà eu un caillot sanguin dans les jambes (thrombose veineuse profonde), les poumons (embolie pulmonaire), les yeux ou dans une autre partie du corps;
- vous avez actuellement ou avez déjà eu une inflammation des veines. C'est ce qu'on

- appelle une thrombophlébite;
- vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une crise cardiaque;
  - vous avez une maladie coronarienne (y compris une angine de poitrine) ou une affection pouvant être le premier signe d'un AVC (comme un accident ischémique transitoire ou un petit AVC réversible);
  - vous avez actuellement ou avez déjà eu une affection des valvules cardiaques avec complications;
  - vous avez une maladie du foie (y compris l'hépatite C) ou des antécédents de tumeur du foie (cancéreuse ou non cancéreuse);
  - vous avez actuellement ou avez déjà eu la jaunisse, une affection qui rend la peau ou le blanc des yeux jaunâtre. Cette jaunisse était peut-être liée à d'autres médicaments que vous preniez ou elle est peut-être survenue pendant une grossesse;
  - vous avez ou croyez avoir un cancer du sein, un cancer de l'endomètre (la membrane qui tapisse l'utérus) ou un cancer hormonosensible;
  - vous avez des saignements vaginaux anormaux sans cause connue;
  - vous avez une maladie des vaisseaux sanguins de l'œil ayant causé une perte de vision;
  - vous avez actuellement ou avez déjà eu des migraines;
  - vous avez actuellement ou avez déjà eu une inflammation du pancréas (pancréatite) et un taux élevé de gras (triglycérides) dans le sang;
  - vous êtes atteinte d'hypertension grave ou d'hypertension non maîtrisée;
  - vous êtes atteinte de l'un des troubles de la coagulation suivants :
    - mutation du facteur V de Leiden,
    - résistance à la protéine C activée (RPCA),
    - déficit en protéine C,
    - déficit en protéine S,
    - hyperhomocystéinémie,
    - mutation G20210A du gène de la prothrombine,
    - anticorps antiphospholipides;
  - vous êtes atteinte de diabète avec complications;
  - vous avez une quantité inhabituelle de lipoprotéines dans le sang;
  - vous êtes âgée de plus de 35 ans et vous fumez;
  - vous prévoyez subir une intervention chirurgicale majeure;
  - vous connaissez actuellement ou connaîtrez prochainement une longue période d'immobilité, y compris un alitement prolongé;
  - vous prenez des médicaments pour traiter l'hépatite C appelés ombitasvir, paritaprévir et ritonavir avec ou sans dasabuvir. Prendre ces médicaments en même temps que LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 peut causer des problèmes de foie, comme une augmentation du taux de l'enzyme hépatique ALT. Vous devez d'abord terminer votre traitement contre l'hépatite C avant de commencer à prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30. Si vous devez prendre ces médicaments contre l'hépatite C, votre professionnel de la santé vous dira quand commencer, arrêter ou reprendre le traitement par LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30.
  - vous êtes allergique à l'éthinylœstradiol, à l'acétate de noréthindrone ou à tout autre ingrédient des comprimés LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30.

Avertissez votre médecin si vous avez déjà présenté l'un ou l'autre des états mentionnés ci-dessus (votre professionnel de la santé pourra vous recommander une autre méthode de contraception).

**Afin de réduire le risque d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre**

**LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30. Parlez-lui de votre état et de tout problème de santé que vous pourriez avoir, et informez-le notamment :**

- si vous avez des antécédents de maladie du sein (comme une masse au sein) ou des antécédents familiaux de cancer du sein;
- si vous êtes atteinte d'hypertension;
- si vous avez un taux élevé de cholestérol;
- si vous êtes atteinte de diabète;
- si vous avez une maladie cardiaque ou rénale;
- si vous avez des antécédents de crises convulsives ou êtes épileptique;
- si vous avez des antécédents de dépression;
- si vous êtes atteinte de cholestase. Il s'agit d'une affection caractérisée par une diminution de la sécrétion de la bile par le foie;
- si vous portez des lentilles cornéennes;
- si vous avez des fibromes utérins. Il s'agit de tumeurs bénignes de l'utérus;
- si vous avez moins de 18 ans;
- si vous êtes ménopausée;
- si vous êtes atteinte de porphyrie. Il s'agit d'une maladie des pigments du sang qui se transmet par la famille (héréditaire);
- si vous êtes atteinte de lupus érythémateux disséminé. Il s'agit d'une maladie du système immunitaire qui touche de nombreux organes du corps;
- si vous avez une maladie inflammatoire de l'intestin, y compris la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse;
- si vous êtes atteinte du syndrome hémolytique et urémique. Ce syndrome est causé par une dégradation anormale des cellules sanguines, qui cause une obstruction du rein;
- si vous êtes atteinte de drépanocytose. Il s'agit d'une maladie de l'hémoglobine, une molécule des globules rouges qui transporte l'oxygène dans l'ensemble de l'organisme;
- vous êtes atteinte de troubles touchant les valvules du cœur ou vous avez des battements de cœur irréguliers;
- vous avez une affection appelée œdème angioneurotique héréditaire ou des épisodes d'enflure dans des parties du corps telles que les mains, les pieds, le visage, les yeux ou les voies respiratoires.

**Autres mises en garde à connaître :**

Si vous consultez un autre professionnel de la santé, dites-lui que vous prenez LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30.

**Si vous et votre professionnel de la santé décidez que, pour vous, les avantages de LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 l'emportent sur les risques, vous devez être au courant de ce qui suit :**

**Risques associés à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés**

**Formation de caillots sanguins dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau**

Le risque que des caillots sanguins se forment est plus grand chez les femmes qui utilisent des contraceptifs contenant des hormones. La formation de caillots sanguins est l'effet secondaire grave le plus courant des contraceptifs oraux. Le risque de caillots sanguins est plus élevé au cours de la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal. Les caillots peuvent se former dans plusieurs parties du corps et entraîner la cécité ou une altération de la vision ainsi que des lésions à un membre ou la perte de celui-ci, et même la mort.

Si l'un ou l'autre des symptômes suivants se manifeste pendant que vous prenez LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, car ce sont des signes de la présence d'un caillot sanguin.

- douleur vive dans la poitrine
- toux sanglante
- essoufflement soudain
- douleur ou enflure du mollet
- serrement ou lourdeur dans la poitrine
- mal de tête intense soudain ou aggravation d'un mal de tête
- vomissements
- étourdissements
- évanouissement
- trouble de la vue
- trouble du langage
- faiblesse ou engourdissement dans un bras ou une jambe
- douleur soudaine, enflure et coloration bleutée d'un bras ou d'une jambe

### **Cancer**

L'utilisation d'un contraceptif oral peut augmenter le risque d'apparition de certains cancers, notamment le cancer du sein, du col de l'utérus et du foie.

#### **Cancer du sein**

Le risque de cancer du sein chez la femme augmente avec l'âge. Il augmente aussi s'il existe des antécédents familiaux de cancer du sein, c'est-à-dire, si votre mère ou votre sœur ont actuellement ou ont déjà eu un cancer du sein. Parmi les autres facteurs qui augmentent le risque de cancer du sein, mentionnons l'obésité, le fait de ne jamais avoir eu d'enfant et une première grossesse menée à terme à un âge avancé.

Si vous avez actuellement ou avez déjà eu un cancer du sein, n'utilisez pas de contraceptifs oraux, car les hormones contenues dans ces pilules peuvent avoir un effet sur certains cancers du sein.

Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux peuvent présenter un risque accru de cancer du sein avant la ménopause. Il peut s'agir de femmes qui utilisent des contraceptifs oraux depuis longtemps (plus de 8 ans) ou qui ont commencé à prendre un contraceptif oral à un jeune âge.

Chez un petit nombre de femmes, l'utilisation de contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein qui n'a pas encore été découvert. Un diagnostic précoce peut réduire l'effet du cancer du sein sur l'espérance de vie d'une femme. Les risques de cancer du sein liés à l'utilisation de contraceptifs oraux semblent faibles. Toutefois, vous devriez demander à un professionnel de la santé de vous examiner les seins au moins une fois l'an.

Faites souvent l'auto-examen de vos seins pendant que vous prenez LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 et consultez votre professionnel de la santé si vous remarquez tout changement, comme :

- une dépression de la peau,
- une modification du mamelon ou
- toute masse que vous voyez ou sentez.

**Demandez conseil à votre professionnel de la santé afin de savoir comment et à quelle fréquence pratiquer l'auto-examen des seins.**

**Cancer du col de l'utérus**

Les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux seraient exposées à un plus grand risque de cancer du col de l'utérus. Cependant, d'autres raisons, comme une infection par le virus du papillome humain (VPH), pourraient expliquer ce risque accru. Le VPH est un facteur de risque important de cancer du col de l'utérus, mais il est possible que les contraceptifs oraux puissent aussi causer ce type de cancer.

**Cancer du foie**

Le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) et d'autres tumeurs du foie seraient liés à la prise de contraceptifs oraux. Le risque de cancer du foie augmente avec la durée d'utilisation des contraceptifs; cependant, les tumeurs du foie sont extrêmement rares. Si vous ressentez une douleur intense ou avez une masse à l'abdomen, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé

**Maladie de la vésicule biliaire**

Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux présentent un risque accru de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale. Le risque est plus élevé au cours de la première année d'utilisation et augmente avec la durée de la prise.

**Utilisation après une grossesse, une fausse couche ou un avortement**

Le risque de formation d'un caillot sanguin est plus élevé. Votre professionnel de la santé vous indiquera le moment approprié pour commencer à utiliser LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 après un accouchement, une fausse couche ou un avortement thérapeutique.

**Grossesse après l'interruption de LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30**

Vous aurez vos menstruations quand vous cesserez de prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30. Attendez au moins d'avoir une autre menstruation avant de devenir enceinte. Cela permettra de déterminer plus précisément la date du début de la grossesse. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les autres méthodes de contraception que vous pourriez utiliser pendant cette période.

**Utilisation pendant l'allaitement**

Si vous allaitez, consultez votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30.

Il vous recommandera d'autres types de contraception pour remplacer votre contraceptif oral jusqu'à ce que vous cessiez d'allaiter. Les hormones contenues dans le comprimé peuvent diminuer la quantité et la qualité de votre lait. Cependant, cela ne se produira pas si vous attendez après le début de l'allaitement pour commencer à prendre le contraceptif oral.

**Affections de la peau**

Un chloasma peut se développer pendant que vous prenez LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30. Cette affection est caractérisée par des taches brun jaunâtre qui apparaissent sur la peau, et particulièrement sur le visage. Elle est plus susceptible de survenir si vous avez déjà été atteinte d'un mélasma, caractérisé par des taches qui apparaissent sur la peau du visage pendant la grossesse. C'est ce qu'on appelle communément « le masque de grossesse ».



Si vous avez actuellement ou avez déjà eu un chloasma, évitez de vous exposer trop longtemps au soleil pendant que vous prenez LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30. La lumière du soleil contient des rayons invisibles (ultraviolets) qui peuvent brûler la peau.

### **Intervention chirurgicale ou traitement médical**

Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou recevoir tout autre traitement médical, n'oubliez pas d'en informer votre professionnel de la santé. Vous devrez peut-être cesser de prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 quatre semaines avant l'intervention. Vous devrez peut-être attendre d'avoir eu vos premières règles après l'intervention avant de recommencer à prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30.

### **Examens et analyses**

Avant de commencer à prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30, vous devrez subir des examens et des analyses. Votre professionnel de la santé procédera à un examen physique. Il examinera vos seins, votre foie, vos bras et vos jambes et fera un examen pelvien. Il vous posera également des questions sur vos antécédents médicaux et ceux de vos proches parents. Il mesurera aussi votre pression sanguine et demandera des analyses de sang. Pendant la prise de LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30, votre professionnel de la santé vous fera passer des examens régulièrement. Votre premier examen devrait avoir lieu trois mois après que vous aurez commencé à prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30.

Par la suite, vous verrez votre professionnel de la santé environ une fois l'an. Au cours de ces visites, votre professionnel de la santé procédera à un examen physique ainsi qu'à un examen interne. Il mesurera aussi votre pression sanguine et demandera des analyses de sang.

Si vous devez subir des analyses de laboratoire, n'oubliez pas d'informer votre professionnel de la santé que vous prenez LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30, car les contraceptifs oraux peuvent influencer sur le résultat de certaines analyses de sang.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

Informez également tout professionnel de la santé qui vous prescrit un médicament que vous prenez LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30. Il pourra vous dire si vous devez utiliser une méthode de contraception supplémentaire et, le cas échéant, pendant combien de temps.

### **Les produits qui suivent peuvent interagir avec LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 :**

- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, dont la primidone, la phénytoïne, les barbituriques, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le topiramate et le felbamate;
- les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, dont la rifampicine et la rifabutine;
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH, dont le ritonavir;
- les médicaments utilisés pour traiter le virus de l'hépatite C (VHC), dont l'association d'ombitasvir, de paritaprévir et de ritonavir avec ou sans dasabuvir et le télaprévir;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, dont les pénicillines, les tétracyclines et le métronidazole;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, dont la griséofulvine;
- les médicaments utilisés pour diminuer le taux de cholestérol, dont le clofibrate;
- les médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots de sang;
- le millepertuis, un produit à base de plante médicinale utilisé pour traiter la dépression et d'autres affections;

- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, dont la guanéthidine, la méthyldopa, les bêta-bloquants et la réserpine;
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète, dont l'insuline et les médicaments qui servent à diminuer le taux de sucre dans le sang et qui se prennent par la bouche;
- les médicaments utilisés pour affaiblir le système immunitaire, dont la prednisone et la cyclosporine;
- les médicaments qui aident à se détendre ou à dormir, dont les benzodiazépines, le chlordiazépoxyde, le lorazépam, l'oxazépam, le diazépam, les phénothiazines, la réserpine, les barbituriques, l'hydrate de chloral, le glutéthimide et le méprobamate;
- les médicaments qui aident à soulager la douleur, dont la mépéridine;
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression, dont la clomipramine;
- d'autres médicaments tels que la phénylbutazone, les antihistaminiques;
- les médicaments utilisés pour traiter les migraines;
- certains suppléments alimentaires, dont la vitamine E et la vitamine B12;
- les antiacides (à utiliser 2 heures avant ou après la prise de LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30);
- un médicament qui aide à traiter les saignements, appelé acide aminocaproïque;
- les médicaments utilisés pour traiter les maladies pulmonaires comme l'asthme et la MPOC (bronchite, emphysème), dont la théophylline;
- les médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque, dont l'isoprénaline;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension dans les vaisseaux sanguins situés entre le cœur et les poumons (hypertension pulmonaire), dont le bosentan.

LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 peut augmenter les effets de la caféine et de l'alcool, car les contraceptifs oraux ont un effet sur la façon dont ces boissons sont métabolisées.

Cette liste d'interactions médicamenteuses possibles de certains produits avec LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 n'est pas complète. Adressez-vous à votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements sur les interactions avec d'autres médicaments.

### **Comment prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 :**

#### **1. Lisez ce mode d'emploi :**

- avant de commencer à prendre vos pilules, et
- chaque fois que vous avez un doute sur la marche à suivre.

#### **2. Vérifiez sur la boîte si elle contient 21 ou 28 pilules :**

- Boîte de 21 pilules : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines, puis aucune pilule à prendre pendant une semaine.

ou

- Boîte de 28 pilules : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines, puis sept pilules « aide-mémoire » (sans hormones) à prendre pendant une semaine.

#### **3. Vous pouvez utiliser une seconde méthode de contraception (p. ex., des condoms en latex et une mousse ou un gel spermicide) pendant les sept premiers jours du premier cycle d'utilisation des pilules. Elle vous servira de protection supplémentaire si vous oubliez de prendre vos pilules.**

4. Lors de tout traitement médical, indiquez à votre professionnel de la santé que vous prenez des pilules contraceptives.
5. **Au cours des trois premiers mois de la prise de pilules contraceptives, de nombreuses femmes ont des saignements vaginaux légers ou peuvent avoir mal à l'estomac.** Si c'est le cas, n'arrêtez pas de prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30, car le problème se résout habituellement de lui-même. Dans le cas contraire, adressez-vous à votre professionnel de la santé ou à un professionnel de votre clinique.
6. **Oublier de prendre des pilules peut aussi provoquer des saignements vaginaux légers,** même si vous prenez plus tard les pilules oubliées. Vous pourriez aussi avoir un peu mal à l'estomac les jours où vous prenez deux pilules pour compenser un oubli.
7. **N'arrêtez pas de prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 et ne sautez pas de pilules même si vous avez mal à l'estomac, si vous avez de légers saignements entre vos menstruations ou si vous n'êtes pas très active sexuellement.**
8. **Si vous oubliez de prendre une pilule, à quelque moment que ce soit, vous pourriez devenir enceinte. Le risque de grossesse est le plus élevé :**
  - lorsque vous commencez une boîte en retard;
  - lorsque vous oubliez de prendre des pilules au début ou à la toute fin de la boîte.
9. **Assurez-vous de toujours avoir à portée de la main :**
  - **un autre type de contraceptif** (comme des condoms en latex ou une mousse ou un gel spermicide) que vous pourrez utiliser si vous oubliez de prendre des pilules, et
  - **une boîte supplémentaire complète de pilules.**
10. **Si vous souffrez de vomissements ou de diarrhée, ou si vous prenez certains médicaments,** par exemple des antibiotiques, LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 pourrait être moins efficace. Utilisez une méthode de contraception d'appoint, par exemple des condoms en latex et une mousse ou un gel spermicide, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre professionnel de la santé ou un professionnel de votre clinique.
11. **Si vous oubliez plus d'une pilule deux mois de suite,** consultez votre professionnel de la santé ou un professionnel de votre clinique pour trouver des moyens de faciliter la prise des pilules ou une autre méthode de contraception.
12. **Si vous avez des questions auxquelles vous ne trouvez pas la réponse ici, appelez votre professionnel de la santé ou adressez-vous à votre clinique.**

### **Dose habituelle chez l'adulte :**

Déterminez, avec votre professionnel de la santé ou un professionnel de votre clinique, le jour le plus indiqué pour commencer votre première boîte de pilules; vous avez le choix entre le schéma de 21 jours ou de 28 jours.

Apposez sur le distributeur la bande autocollante correspondant au jour du début : **Jour 1** ou

**dimanche** (voir explications ci-dessous). Placez la bande autocollante à l'endroit où il est écrit « Apposez étiquette des jours ici ». Le fait d'indiquer les jours de la semaine sur le distributeur compact vous aidera à vous rappeler de prendre votre comprimé chaque jour.

#### **A. LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 : boîte pour schéma de 21 jours**

Avec ce type de schéma, vous prenez une pilule pendant 21 jours et vous n'en prenez pas pendant 7 jours. La période où vous ne prenez pas de pilule ne doit pas dépasser sept jours consécutifs.

- 1. Le premier jour de vos menstruations (règles) est le jour 1 de votre cycle.** Votre professionnel de la santé peut vous indiquer de commencer à prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 le jour 1, le jour 5 ou le premier dimanche suivant le début de vos menstruations. Si vos menstruations commencent un dimanche, commencez à prendre la pilule ce jour-là. Il est recommandé de commencer à prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 le jour 1.
  - Le jour où vous devez commencer à prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30, prenez la première pilule de la rangée du haut (où vous voyez le mot « début »). Le jour indiqué sur l'étiquette au-dessus de la première pilule doit correspondre au jour de la semaine où vous prenez votre première pilule. Pour retirer la pilule, poussez-la à travers le fond du distributeur compact.
  - Le lendemain, prenez la pilule suivante dans la rangée, en allant toujours de gauche à droite. Chaque nouvelle rangée commence toujours le même jour de la semaine.
- 2. Prenez la pilule à peu près à la même heure chaque jour pendant 21 jours.** Essayez d'associer la prise de LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 à une activité régulière comme un repas ou le coucher.
- 3. Puis, ne prenez pas de pilule pendant sept jours.** Vous aurez probablement vos menstruations pendant les sept jours où vous ne prenez pas LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30. Ces menstruations peuvent être plus légères et de plus courte durée que vos règles habituelles.
- 4. Le huitième jour, entamez une nouvelle boîte.**

#### **B. LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 : boîte pour schéma de 28 jours**

Avec ce type de schéma, vous prenez 21 pilules qui contiennent des hormones et sept pilules « aide-mémoire » sans hormones.

- 1. Le premier jour de vos menstruations (règles) est le jour 1 de votre cycle.** Votre professionnel de la santé peut vous indiquer de commencer à prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 le jour 1, le jour 5 ou le premier dimanche suivant le début de vos menstruations. Si vos menstruations commencent un dimanche, commencez à prendre la pilule ce jour-là. Il est recommandé de commencer à prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 le jour 1.
  - Le jour où vous devez commencer à prendre LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30, prenez la première pilule de la rangée du haut (où vous voyez le mot « début »). Le jour indiqué sur l'étiquette au-dessus de la première pilule doit correspondre au jour de la semaine où vous prenez votre première pilule. Pour retirer la pilule, poussez-la à travers le fond du

distributeur compact.

- Le lendemain, prenez la pilule suivante dans la rangée, en allant toujours de gauche à droite. Chaque nouvelle rangée commence toujours le même jour de la semaine.
2. Prenez la pilule à peu près à la même heure chaque jour pendant 28 jours. Essayez d'associer la prise de LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30 à une activité régulière comme un repas ou le coucher. Vous devriez avoir vos menstruations durant les sept derniers jours d'utilisation de la boîte de pilules (c.-à-d. pendant que vous prenez les pilules « aide-mémoire » de couleur orange pâle).
  3. Commencez une nouvelle boîte le lendemain, **sans sauter de jours**.

### Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### Dose oubliée :

Le tableau suivant explique quoi faire en cas d'oubli d'une ou de plusieurs pilules contraceptives lorsque vous commencez la boîte le jour 1. Si vous ne commencez pas la boîte au jour 1, consultez votre professionnel de la santé ou un professionnel de votre clinique.

<b>Début le jour 1</b>
<p><b>Vous oubliez de prendre une pilule</b> Prenez-la dès que vous y pensez, et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre 2 pilules le même jour.</p>
<p><b>Vous oubliez de prendre 2 pilules de suite</b></p> <p><b>Les 2 premières semaines :</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Prenez 2 pilules dès que vous y pensez et prenez-en 2 autres le lendemain.</li><li>2. Prenez ensuite 1 pilule par jour jusqu'à ce que la boîte soit vide.</li><li>3. Utilisez une méthode de contraception d'appoint (méthode barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours suivant l'oubli des pilules.</li></ol> <p><b>Troisième semaine :</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Jetez les pilules que vous avez oubliées et commencez une nouvelle boîte le jour même.</li><li>2. Utilisez une méthode de contraception d'appoint si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours suivant l'oubli des pilules.</li><li>3. Vous n'aurez peut-être pas de règles pendant ce mois.</li></ol> <p><b>Si vous n'êtes pas menstruée 2 mois de suite, appelez votre professionnel de la santé.</b></p>

### **Vous oubliez de prendre 3 pilules de suite**

#### **En tout temps pendant le cycle :**

1. Jetez les pilules que vous avez oubliées et commencez une nouvelle boîte le jour même.
2. Utilisez une méthode de contraception d'appoint si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours suivant l'oubli des pilules.
3. Vous n'aurez peut-être pas de règles pendant ce mois.

**Si vous n'êtes pas menstruée 2 mois de suite, appelez votre professionnel de la santé.**

**Boîte de pilules pour schéma de 28 jours :** Si vous oubliez l'une des 7 pilules « aide-mémoire » de couleur orange pâle (sans hormones) dans la semaine 4, jetez simplement les pilules que vous avez oubliées. Continuez ensuite à prendre une pilule par jour jusqu'à ce que la boîte soit vide. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception d'appoint.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30?**

En prenant LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Changements touchant les seins (sensibilité, augmentation de volume et sécrétions)
- Saignements irréguliers
- Absence de menstruations ou saignements intermenstruels, saignements entre les règles, saignements vaginaux légers
- Crampes menstruelles douloureuses
- Modification du flux menstruel
- Douleur ou écoulement vaginal
- Modification temporaire de la capacité à tomber enceinte après l'arrêt de la pilule
- Modification de la taille des tumeurs bénignes de l'utérus (également appelées fibromes)
- Infections ou inflammation des voies urinaires (de la vessie)
- Irritation ou infections vaginales
- Changements touchant la pulsion sexuelle (libido)
- Nervosité
- Maux de tête, maux de tête intenses, migraines
- Étourdissements
- Mouvements incontrôlables des bras ou des jambes (trouble également appelé chorée)
- Nausées
- Vomissements
- Crampes/douleurs abdominales
- Ballonnements
- Congestion ou écoulement nasal
- Difficulté à porter des lentilles de contact

- Difficulté à entendre
- Doigts ou orteils froids (trouble également appelé phénomène de Raynaud)
- Augmentation ou diminution de la pousse des poils
- Changements de la coloration de la peau (pigmentation)
- Diminution de la tolérance aux glucides
- Changement de l'appétit
- Gain de poids

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>PEU FRÉQUENT</b> <b>Embolie pulmonaire</b> (caillot sanguin dans le poumon) : douleur aiguë dans la poitrine, toux avec crachement de sang, essoufflement soudain			√
<b>Thrombose veineuse profonde</b> (caillot sanguin dans la jambe) : douleur dans le mollet, enflure, rougeur, chaleur au toucher			√
<b>Infarctus du myocarde</b> (crise cardiaque) : douleur écrasante ou lourdeur dans la poitrine, brûlures d'estomac, essoufflement, nausées, sueurs froides, étourdissements			√
<b>AVC</b> : fort mal de tête soudain ou aggravation subite d'un mal de tête, vomissements, étourdissements, évanouissement, troubles de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe			√
<b>Caillot sanguin dans l'œil</b> : perte soudaine, partielle ou complète, de la vue, ou vision double			√
<b>Troubles du foie, y compris une tumeur au foie</b> : résultats anormaux des analyses évaluant le fonctionnement du foie, jaunissement de la peau			√

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
ou des yeux, urines foncées, nausées, vomissements, douleur aiguë ou masse dans l'abdomen, perte d'appétit			
<b>Dépression</b> : tristesse persistante accompagnée de difficulté à dormir, de faiblesse, d'un manque d'énergie et de fatigue			√
<b>Œdème</b> : enflure des bras ou des jambes		√	
<b>Changements dans les seins</b> (masses au sein/cancer du sein) : douleur et sensibilité, masses, écoulement du mamelon		√	
<b>Jaunisse</b> : Jaunissement de la peau ou des yeux accompagné fréquemment de fièvre, de fatigue, de perte d'appétit, d'urine foncée, ou de selles pâles			√
Saignement vaginal inattendu (anormal)		√	
<b>Réaction allergique</b> : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné dans le présent document ou que celui-ci s'aggrave au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.



## Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- en consultant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.hMDI>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

### Entreposage :

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 25 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### Pour en savoir davantage au sujet de LOESTRIN<sup>MD</sup> 1,5/30, vous pouvez :

- communiquer avec votre professionnel de la santé;
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php) (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant [www.allergan.ca](http://www.allergan.ca), ou en téléphonant le 1-800-668-6424.

Le présent dépliant a été rédigé par Allergan inc.

Dernière révision : 3 décembre 2019

LOESTRIN<sup>MD</sup> est une marque déposée d'Allergan Pharmaceuticals International Limited, utilisée sous licence par Allergan inc.

ALLERGAN<sup>MD</sup> et son dessin-marque sont des marques de commerce d'Allergan inc.

© 2019 Allergan. Tous droits réservés.