

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr CYCLEN®**

Comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol, norme interne  
Comprimés à 0,250 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol

Contraceptif oral

Janssen Inc.  
19 Green Belt Drive  
Toronto (Ontario)  
M3C 1L9

Date de révision :  
3 mars 2020

[www.janssen.com/canada](http://www.janssen.com/canada)

**N° de contrôle de la présentation : 235009**

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2020 Janssen Inc.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	20
POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI.....	26
SURDOSAGE.....	32
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	32
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	34
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	34
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>35</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	35
ESSAIS CLINIQUES .....	36
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	38
TOXICOLOGIE.....	39
RÉFÉRENCES .....	49
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>54</b>

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### PrCYCLEN®

Comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol, norme interne  
Comprimés à 0,250 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol

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

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et dosage	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé  0,250 mg de norgestimate 0,035 mg d'éthinylestradiol	Lactose  <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour une liste complète.</i>

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les comprimés CYCLEN® (norgestimate et éthinylestradiol) sont indiqués pour la prévention de la grossesse.

### CONTRE-INDICATIONS

- Épisode actuel ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques
- États thrombophiliques connus
- Épisode actuel ou antécédents d'affections vasculaires d'origine cérébrale
- Épisode actuel ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie
- Antécédents ou prodromes actuels de thrombose (p. ex. accident ischémique transitoire, angine de poitrine)
- Affection hépatique active, ou épisode actuel ou antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes
- Utilisation concomitante avec un traitement contre le virus de l'hépatite C (VHC) associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Carcinome du sein connu ou présumé
- Carcinome de l'endomètre ou autre néoplasie œstrogéno-dépendante connue ou présumée
- Saignement vaginal anormal d'étiologie inconnue

- Toute lésion oculaire provenant d'une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel
- Grossesse établie ou soupçonnée
- Cardiopathie valvulaire avec complications
- Ictère stéroïdo-dépendant, ictère cholestatique ou antécédents d'ictère gravidique
- Migraines avec aura focale ou antécédents de la même pathologie
- Épisode actuel ou antécédents de pancréatite si associée à une hypertriglycémie grave
- Présence de facteurs de risque graves ou multiples de thrombose veineuse ou artérielle tels que :
  - valeurs persistantes de tension artérielle systolique  $\geq 160$  mm Hg ou de tension artérielle diastolique  $\geq 100$  mm Hg
  - prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que la mutation Leiden du facteur V avec résistance à la protéine C activée (PCA), un déficit en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S, une hyperhomocystéinémie (p. ex. due aux mutations MTHFR C677T ou A1298), une mutation G20210A du gène de la prothrombine, ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipines, anticoagulant lupique)
  - dyslipoprotéinémie grave
  - femme âgée de plus de 35 ans qui fume
  - diabète sucré avec atteinte vasculaire
  - chirurgie majeure associée à un risque accru de thromboembolie postopératoire
  - immobilisation prolongée
- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de sa formulation ou à un composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.**

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

La cigarette augmente le risque d'événement cardiovasculaire grave associé à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés. Ce risque augmente avec l'âge, particulièrement chez les femmes âgées de plus de 35 ans, et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les femmes âgées de plus de 35 ans qui fument ne doivent pas utiliser des contraceptifs oraux combinés, y compris CYCLEN<sup>®</sup> (norgestimate et éthinylestradiol) (voir ci-dessous la section **Cardiovasculaire**).

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

## **Généralités**

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

- A. Troubles thromboemboliques ou cardiovasculaires** tels que : thrombophlébite, embolie pulmonaire, affection cérébrovasculaire, ischémie myocardique, thrombose mésentérique ou thrombose rétinienne.
  
- B. Les états qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire** (p. ex., immobilisation après un accident ou alitement pendant une longue maladie). D'autres méthodes non hormonales de contraception doivent être utilisées jusqu'à ce que l'utilisatrice reprenne ses activités normales. Quant à l'utilisation des contraceptifs oraux lorsqu'on envisage une intervention chirurgicale, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations péri-opératoires**.
  
- C. Troubles visuels, partiels ou complets.**
  
- D. Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques.**
  
- E. Céphalée intense d'origine inconnue ou aggravation des migraines pré-existantes.**
  
- F. Augmentation des crises d'épilepsie.**

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

Bien que le risque de morbidités graves et de mortalité soit réduit chez les femmes en bonne santé sans facteurs de risque sous-jacents, l'utilisation de COC est associée à des risques accrus de plusieurs affections graves : infarctus du myocarde, thromboembolie, accident vasculaire cérébral, néoplasie hépatique et affection de la vésicule biliaire. Ce risque de morbidités et de mortalité augmente de manière significative s'il est associé à d'autres facteurs de risque tels que l'hypertension, les hyperlipidémies, l'obésité et le diabète. D'autres exemples d'affections médicales qui ont été associées à des événements indésirables concernant le système circulatoire comprennent : lupus érythémateux disséminé<sup>1</sup>, syndrome hémolytique et urémique<sup>2-4</sup>, maladie intestinale inflammatoire chronique (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)<sup>5</sup>, drépanocytose<sup>6</sup>, cardiopathie valvulaire et fibrillation auriculaire<sup>7,8</sup>.

L'apparition ou l'aggravation des affections présentées ci-dessous ont été signalées durant la grossesse ou lors de la prise de COC, bien qu'un lien direct n'ait pas été clairement établi avec la prise de COC. Ces affections sont : porphyrie<sup>9</sup>, lupus érythémateux disséminé<sup>10</sup>, syndrome hémolytique et urémique<sup>11</sup>, chorée de Sydenham<sup>12,13</sup>, herpes gestationis<sup>14,15</sup> et perte auditive liée à l'otospongiose<sup>16</sup>.

Dans cette section, les renseignements proviennent principalement d'études conduites chez des femmes qui utilisaient des COC à plus forte teneur en œstrogènes et en progestatifs que ceux

couramment utilisés aujourd'hui. L'effet de l'utilisation à long terme de COC moins dosés en œstrogènes comme en progestatifs et administrés oralement reste à déterminer.

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

#### ***Cancer du sein***

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

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

#### ***Cancer du col***

Pour le cancer du col de l'utérus, le facteur de risque le plus important est une infection persistante à papillomavirus humain (PVH). Des études épidémiologiques ont indiqué que l'utilisation à long terme des COC peut apporter une contribution supplémentaire à ce risque accru mais une controverse persiste quant à savoir dans quelle mesure cette constatation serait attribuable à des facteurs confusionnels, tels que le dépistage cervical ou les comportements sexuels, dont l'utilisation de contraceptifs de barrière.

#### ***Carcinome hépatocellulaire***

Il peut exister un lien entre les contraceptifs oraux et le carcinome hépatocellulaire. Le risque semble augmenter avec la durée d'utilisation des contraceptifs hormonaux. Toutefois, le risque imputable (l'incidence excédentaire) de cancers du foie chez les utilisatrices de contraceptifs oraux est extrêmement faible.

### **Cardiovasculaire**

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

Le tabagisme augmente le risque d'événement cardiovasculaire grave et de mortalité associé à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés (COC). Ce risque augmente avec l'âge, particulièrement chez les femmes âgées de plus de 35 ans, et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les femmes âgées de plus de 35 ans qui fument ne doivent pas utiliser des COC, y compris CYCLEN®.

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

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

### ***Hypertension***

Les femmes atteintes d'hypertension essentielle et dont la tension artérielle est bien maîtrisée peuvent prendre des contraceptifs oraux, mais seulement si elles font l'objet d'une étroite surveillance médicale. S'il y a élévation significative et persistante de la tension artérielle à quelque moment que ce soit au cours du traitement par contraceptifs oraux, il est nécessaire d'interrompre le traitement et de prescrire une autre méthode de contraception, qu'il s'agisse d'une femme qui avait jusque-là une tension artérielle normale ou d'une femme déjà hypertendue (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Une augmentation de la tension artérielle a été rapportée chez les femmes prenant des COC, et cette augmentation est plus probable chez les femmes plus âgées et dans le cas d'une utilisation prolongée.

### **Endocrine et métabolique**

#### ***Diabète***

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

#### ***Lipides et autres effets métaboliques***

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

### **Gastro-intestinal**

Bien que cela n'ait pas été formellement établi, des études épidémiologiques publiées suggèrent la possibilité d'une association modeste entre l'utilisation de COC et le développement d'une maladie de Crohn ou d'une colite ulcéreuse<sup>(17-22)</sup>.

## **Génito-urinaire**

### ***Saignement vaginal***

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

### ***Fibromes***

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

## **Hématologique**

### ***Thrombose et thromboembolie veineuses et artérielles***

#### **Thrombose et thromboembolie veineuses**

Des études épidémiologiques ont montré que l'incidence de thromboembolie veineuse (TEV) chez les utilisatrices de contraceptifs oraux faiblement dosés en œstrogène (< 50 µg d'éthinylestradiol) varie entre 20 et 40 cas environ pour 100 000 années-femmes, mais cette estimation du risque varie en fonction du progestatif. Ce risque est à comparer à celui de 5 à 10 cas pour 100 000 années-femmes chez les non-utilisatrices.

Comparativement à sa non-utilisation, l'utilisation d'un contraceptif oral combiné (COC) quel qu'il soit s'accompagne d'une augmentation du risque de TEV. Le risque accru de TEV est le plus élevé au cours de la première année de la prise d'un COC ou lors de la réinstauration (après un intervalle sans pilule d'au moins 4 semaines) du même, ou d'un différent COC. Ce risque accru est moindre que celui de TEV associé à la grossesse, lequel se situe à environ 60 cas pour 100 000 grossesses. La TEV est mortelle dans 1 à 2 % des cas<sup>23</sup>.

Si l'on suspecte une prédisposition héréditaire ou acquise à la TEV, la patiente doit être adressée à un spécialiste pour conseil avant qu'une décision soit prise par rapport à l'utilisation d'un COC quelconque.

#### **Thrombose et thromboembolie artérielles**

L'utilisation des COC augmente le risque d'événements thrombotiques et thromboemboliques artériels (TEA). Les événements signalés incluent l'infarctus du myocarde et des événements cérébrovasculaires (accident vasculaire ischémique ou hémorragique, accident ischémique transitoire).

Ce risque d'événements thrombotiques et thromboemboliques artériels augmente chez les femmes présentant des facteurs de risque sous-jacents. Il faut être prudent lors de la prescription de COC chez les femmes présentant des facteurs de risque d'événements thrombotiques et thromboemboliques artériels.



### ***Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse ou artérielle ou d'accident vasculaire cérébral***

Les autres facteurs de risque global de thromboembolie veineuse ou artérielle comprennent, mais non exclusivement, l'âge, l'obésité grave (index de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>), les antécédents personnels, les antécédents familiaux (la survenue d'une TEV ou d'une TEA chez un parent direct à un âge relativement précoce peut indiquer une prédisposition génétique) et le lupus érythémateux systémique. Si l'on soupçonne une prédisposition héréditaire ou acquise à la thromboembolie veineuse ou artérielle, la patiente doit être adressée à un spécialiste pour conseil avant qu'une décision soit prise par rapport à l'utilisation d'un COC quelconque. Le risque de TEV/TEA peut augmenter temporairement en raison d'une immobilisation prolongée, d'une chirurgie majeure ou d'un traumatisme. Dans ces situations, il est conseillé d'interrompre l'administration de COC (au moins 4 semaines à l'avance dans le cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le traitement qu'après 2 semaines de reprise totale des activités. De même, les patientes présentant des varices ou ayant un plâtre à un membre inférieur doivent être étroitement surveillées. Les autres facteurs de risque comprennent tabagisme (un tabagisme important ainsi que l'âge accentuent encore plus ce risque, notamment chez les femmes de plus de 35 ans), dyslipoprotéinémie, hypertension, migraine, cardiopathie valvulaire et fibrillation auriculaire.

Les facteurs biochimiques pouvant indiquer une prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle comprennent une résistance à la protéine C active (APC), une hyperhomocystéinémie, un déficit en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S et la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiopines, anticoagulant lupique).

### ***Post-partum***

Étant donné que le post-partum immédiat est également associé à un risque accru de thromboembolie, les contraceptifs oraux ne devraient être instaurés qu'à l'issue des quatre premières semaines suivant l'accouchement, chez les femmes qui choisissent de ne pas allaiter (voir **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI, Recommandations spéciales concernant l'administration**).

### ***Après un avortement/une fausse couche***

Après un avortement ou une fausse couche survenant à 20 semaines ou plus de gestation, les contraceptifs hormonaux peuvent être instaurés au jour 21 après l'avortement ou au premier jour des premières menstruations spontanées, selon ce qui vient d'abord (voir **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI, Recommandations spéciales concernant l'administration**).

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Une altération aiguë ou chronique de la fonction hépatique peut nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à ce que les marqueurs hépatiques soient revenus à la normale.

### ***Ictère***

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

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

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

### ***Affection de la vésicule biliaire***

Les patientes prenant des contraceptifs oraux ont un plus grand risque de développer une affection de la vésicule biliaire nécessitant une chirurgie au cours de la première année d'utilisation. Ce risque peut doubler après quatre ou cinq années d'utilisation. Des affections de la vésicule biliaire, y compris la cholécystite et la cholélithiase, ont été signalées avec l'utilisation de contraceptifs oraux.

### ***Nodules hépatiques***

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

### ***Hépatite C***

L'utilisation de CYCLEN<sup>®</sup> doit être interrompue avant de commencer un traitement 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**). Au cours d'études cliniques portant sur l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, les cas de hausses du taux d'ALAT de 5 à plus de 20 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été significativement plus fréquents chez les femmes en bonne santé et les femmes infectées par le VHC prenant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les COC. On conseille aux médecins de consulter les renseignements thérapeutiques des traitements concomitants contre le VHC associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir pour en savoir plus sur la façon de recommencer CYCLEN<sup>®</sup>.

### **Immunitaire**

#### ***Œdème de Quincke***

Des œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber des symptômes d'œdème de Quincke, en particulier chez les femmes qui ont un œdème de Quincke héréditaire<sup>24-27</sup>.

### **Neurologique**

#### ***Migraine et céphalée***

L'apparition ou l'exacerbation d'une migraine ou l'apparition d'une céphalée inhabituelle récurrente, persistante ou intense, exigent l'interruption de la prise de contraceptifs oraux et un bilan étiologique. Les femmes présentant des céphalées migraineuses et prenant des contraceptifs

oraux peuvent être à risque accru d'accident vasculaire cérébral (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

## **Ophthalmologique**

### ***Troubles oculaires***

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

### ***Lésions oculaires***

On a signalé des cas cliniques de thrombose rétinienne associée à l'utilisation de contraceptifs oraux. Les contraceptifs oraux devraient être interrompus en cas de perte de vision partielle ou complète inexplicable transitoire, de survenue d'une exophtalmie ou d'une diplopie, d'un œdème papillaire ou de lésions vasculaires rétiniennes. Un diagnostic devrait être immédiatement posé, et des mesures thérapeutiques adéquates entreprises.

## **Considérations périopératoires**

### ***Complications thromboemboliques postchirurgicales***

Une augmentation du risque relatif de complications thromboemboliques postopératoires (d'un facteur deux à quatre) a été signalée lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux. Le risque relatif de thrombose veineuse chez les femmes qui présentent des états prédisposants est le double de celui des femmes qui ne présentent pas de telles circonstances médicales.

Il faut interrompre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et recourir à une autre méthode de contraception au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale programmée qui présente un risque accru de thromboembolie et pendant une immobilisation prolongée. Après une intervention chirurgicale ou une immobilisation prolongée, il faut attendre la première menstruation qui suit le départ de l'hôpital avant de reprendre le traitement par contraceptifs hormonaux.

## **Psychiatrique**

### ***Troubles de l'émotivité***

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

## **Fonction sexuelle/reproduction**

### ***Aménorrhée***

En cas d'aménorrhée, la possibilité d'une grossesse doit être exclue.

Chez certaines femmes, le saignement de retrait peut ne pas survenir dans l'intervalle sans pilule. Si le COC a été pris selon les instructions, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si le COC n'a pas été pris selon les instructions avant la première absence de saignement de retrait, ou si deux saignements de retrait ne surviennent pas, la possibilité d'une grossesse doit être exclue avant de poursuivre la prise du COC. Les femmes ayant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou d'irrégularité menstruelle peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après que le traitement aux œstro-progestatifs a pris fin.

L'aménorrhée qui persiste pendant 6 mois ou plus après l'interruption du traitement, surtout si elle s'accompagne de galactorrhée, justifie une évaluation approfondie de la fonction hypothalamo-hypophysaire.

### ***Retour à la fécondité***

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

### ***Réduction d'efficacité***

L'efficacité des COC peut diminuer en cas de pilules oubliées, de troubles gastro-intestinaux ou de médicaments concomitants (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

## **Peau**

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

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes**

CYCLEN<sup>®</sup> est contre-indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient pendant la prise de CYCLEN<sup>®</sup>, il faut interrompre la prise de pilule. Toutefois, en cas de conception accidentelle au cours de l'utilisation des contraceptifs oraux, aucune donnée concluante n'indique que l'œstrogène et le progestatif contenus dans le contraceptif oral auront un effet sur le développement de l'enfant.

### **Allaitement**

Les contraceptifs stéroïdiens et/ou leurs métabolites peuvent être excrétés dans le lait maternel. En outre, les contraceptifs hormonaux combinés pris pendant la période post-partum peuvent

interférer avec la lactation en réduisant la quantité et la qualité du lait maternel. Lorsque c'est possible, on doit aviser les mères qui allaitent de ne pas utiliser CYCLEN<sup>®</sup> ou tout autre contraceptif hormonal combiné et d'avoir recours à d'autres modes de contraception jusqu'au sevrage complet du nourrisson.

### **Pédiatrie (< 16 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de CYCLEN<sup>®</sup> ont été établies chez la femme en âge de procréer. Il n'est pas indiqué d'utiliser ce produit avant l'apparition des menstruations.

### **Gériatrie (> 65 ans)**

L'utilisation de CYCLEN<sup>®</sup> n'est pas indiquée chez la femme post-ménopausée.

## **Surveillance et tests de laboratoire**

### ***Examen clinique et suivi***

Avant toute utilisation de contraceptifs oraux, il faut effectuer une anamnèse et un examen clinique complets, y compris une lecture de la tension artérielle et noter soigneusement les antécédents familiaux. En outre, il faut écarter tout trouble du système de coagulation si un membre quelconque de la famille a souffert, à un jeune âge, de maladies thromboemboliques (p. ex. thrombose veineuse profonde, AVC, infarctus du myocarde). Les seins, le foie, les extrémités et les organes pelviens doivent être examinés. Un frottis de Papanicolaou doit être réalisé chez la femme sexuellement active.

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

### ***Prélèvements de tissus***

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

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

- Thrombophlébite et thrombose veineuse avec ou sans embolie
- Thromboembolie artérielle
- Embolie pulmonaire
- Thrombose mésentérique

Lésions neuro-oculaires (p. ex. thrombose rétinienne)  
Infarctus du myocarde  
Thrombose cérébrale  
Hémorragie cérébrale  
Hypertension artérielle  
Tumeurs bénignes du foie  
Affections de la vésicule biliaire

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

<b>Appareil cardiovasculaire :</b>	Œdème Légère hausse de la tension artérielle
<b>Génital :</b>	Saignements intermenstruels Microrragies Modification du flux menstruel Dysménorrhée Aménorrhée pendant et après le traitement Candidose vaginale Syndrome rappelant le syndrome prémenstruel Stérilité temporaire après la cessation du traitement Vaginite Hyperplasie endocervicale Augmentation de l'érosion et des sécrétions du col de l'utérus
<b>Néoplasmes :</b>	Tumeur hépatique maligne Cancer du col de l'utérus Augmentation de la taille des léiomyomes utérins Cancer du sein
<b>Sein :</b>	Douleur, sensibilité, grossissement et sécrétion Diminution possible de la lactation si les COC sont instaurés immédiatement après l'accouchement
<b>Peau et tissus sous-cutanés :</b>	Chloasma ou mélasmes pouvant être persistants Éruption cutanée (allergique) Hirsutisme Perte de cheveux Érythème polymorphe Érythème noueux Phénomène de Raynaud Éruption hémorragique Porphyrie Acné Séborrhée

	Pemphigoïde (herpes gestationis)
	Urticaire
	Œdème de Quincke
<b>SNC :</b>	Migraine
	Dépression
	Céphalées
	Nervosité
	Étourdissements
	Modifications de la libido
	Chorée
<b>Métabolique :</b>	Réduction de la tolérance aux hydrates de carbone
	Modifications pondérales (perte ou gain)
	Modifications de l'appétit
<b>Gastro-intestinal :</b>	Symptômes gastro-intestinaux (comme des crampes abdominales ou des ballonnements)
	Colite
	Pancréatite
<b>Hépatobiliaire :</b>	Ictère cholestatique
	Syndrome de Budd-Chiari
<b>Oculaire :</b>	Intolérance aux verres de contact
	Modification de la courbure cornéenne (accentuation)
	Cataractes
	Névrite optique
	Thrombose rétinienne
<b>Urinaire :</b>	Insuffisance rénale
	Syndrome hémolytique et urémique
	Syndrome rappelant la cystite
<b>Autres :</b>	Rhinite
	Troubles auditifs

### **Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre des essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés lors des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient 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 tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.*

L'innocuité de CYCLEN<sup>®</sup> (norgestimate et éthinylestradiol) a été évaluée chez 1 891 femmes saines en âge de procréer ayant reçu au moins une dose de CYCLEN<sup>®</sup> comme méthode contraceptive dans le cadre de 5 essais cliniques, dont 2 étaient randomisés et activement contrôlés et 3 étaient ouverts et non contrôlés. Dans 3 essais, les participantes ont été observées pendant une période pouvant atteindre 24 cycles, tandis que dans les 2 autres, elles ont été observées pendant une période pouvant atteindre 12 cycles. Les effets indésirables du médicament signalés le plus souvent, soit par plus de 5,0 % des participantes, comprenaient les

céphalées, les infections vaginales, l'écoulement génital et les douleurs aux seins. Les effets indésirables du médicament signalés par au moins 1 % des patientes traitées par CYCLEN<sup>®</sup> dans le cadre de ces essais sont présentés dans le [Tableau 1](#).

**Tableau 1 : Effets indésirables du médicament signalés par au moins 1,0 % des femmes traitées par CYCLEN<sup>®</sup> dans le cadre de 5 essais cliniques sur ce produit**

<b>Classe de systèmes-organes</b>	<b>%</b>
Effet indésirable	<b>(n = 1 891)</b>
<b>Infections et infestations</b>	
Infection vaginale	7,5
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Rétention d'eau	1,0
<b>Troubles psychiatriques</b>	
Dépression	3,4
Nervosité	3,2
Modifications de l'humeur	1,4
<b>Troubles du système nerveux</b>	
Céphalées	27,9
Migraines	1,5
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	
Douleurs abdominales	4,0
Douleurs gastro-intestinales	3,4
Flatulence	2,8
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	
Éruption cutanée	2,2
<b>Troubles des organes de reproduction et du sein</b>	
Écoulement génital	6,0
Douleurs aux seins	5,7
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Œdème	1,6
<b>Analyses</b>	
Gain pondéral	1,5

D'autres effets indésirables du médicament signalés par moins de 1,0 % des femmes traitées par CYCLEN<sup>®</sup> (n = 1 891) dans le cadre des essais cliniques décrits ci-dessus sont présentés dans le [Tableau 2](#).



**Tableau 2 : Effets indésirables du médicament signalés par moins de 1,0 % des femmes traitées par CYCLEN® dans le cadre de 5 essais cliniques sur ce produit**

<b>Classe de systèmes-organes</b>
Effet indésirable
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>
Augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit, fluctuations pondérales, troubles de l'appétit
<b>Troubles psychiatriques</b>
Trouble de la libido
<b>Troubles vasculaires</b>
Hypertension artérielle, thrombose
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>
Décoloration de la peau, alopecie, érythème
<b>Troubles des organes de reproduction et du sein</b>
Écoulement des seins, grossissement des seins, pertes vaginales
<b>Analyses</b>
Perte de poids

Dans le cadre des essais précités sur CYCLEN®, les détails sur des effets indésirables particuliers liés au médicament, notamment nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux (signalés sous la forme de nausées ou de vomissements), dysménorrhée, métrorragie, saignement de retrait anormal et aménorrhée, ont été sollicités ou déterminés à chaque cycle d'après des données sur les caractéristiques des cycles ou des saignements, au moyen par exemple de calendriers menstruels ou de journaux de patientes. Ces effets indésirables ne sont pas présentés dans le [Tableau 1](#) et le [Tableau 2](#), étant donné que l'incidence de chacun d'entre eux a été signalée séparément par cycle de traitement et qu'aucune incidence globale par femme n'a été rapportée pour l'ensemble de l'essai. En général, les événements sollicités sont associés à des taux de déclaration plus élevés que ceux ayant été signalés de façon spontanée par les participantes. En plus des 5 essais cliniques présentés dans le [Tableau 1](#) et le [Tableau 2](#), un essai non contrôlé de 6 cycles a été inclus dans l'analyse des effets indésirables du médicament par cycle ([Tableau 3](#)). Puisque cet essai n'a pas relevé l'incidence globale des effets indésirables du médicament, les résultats de celui-ci ne sont pas énoncés dans le [Tableau 1](#) et le [Tableau 2](#).

**Tableau 3 : Effets indésirables du médicament signalés par au moins 1 % des femmes traitées par CYCLEN® au cours du cycle 1 dans le cadre de 6 essais cliniques (sauf disposition contraire) sur ce produit**

<b>Classe de systèmes-organes</b>		
Effet indésirable	Total des femmes <sup>1</sup> (n)	Cycle 1 (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausée <sup>2</sup>	86	29,1
Trouble gastro-intestinal <sup>3,4</sup>	1 639	24,6
Vomissements <sup>2</sup>	86	7,0
<b>Troubles des organes de reproduction et du sein</b>		
Dysménorrhée <sup>5</sup>	1 729	40,4
Métrorragie	10 117	26,3
Saignement de retrait anormal <sup>5</sup>	1 667	16,9
Aménorrhée <sup>6</sup>	1 783	1,6

<sup>1</sup>Nombre de femmes présentant des données pour le cycle 1.

<sup>2</sup>D'après les résultats tirés de 1 essai.

<sup>3</sup>Signalés sous la forme de nausées ou de vomissements.

<sup>4</sup>D'après les résultats tirés de 3 essais.

<sup>5</sup>D'après les résultats tirés de 4 essais.

<sup>6</sup>D'après les résultats tirés de 5 essais.

### **Effets indésirables du médicament post-commercialisation**

Les effets indésirables du médicament qui ont d'abord été signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation de norgestimate/d'éthynylestradiol (NGM/EE) sont présentés dans le [Tableau 4](#).

**Tableau 4 : Effets indésirables du médicament signalés de façon spontanée dans le cadre de la surveillance post-commercialisation de NGM/EE**

---

**Infections et infestations**

Infection des voies urinaires

**Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris les kystes et les polypes)**

Cancer du sein, dysplasie cervicale, néoplasme bénin du sein, adénome hépatique, hyperplasie nodulaire focale, fibroadénome du sein, kyste du sein

**Troubles du système immunitaire**

Réaction anaphylactique, hypersensibilité

**Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Dyslipidémie

**Troubles psychiatriques**

Anxiété, insomnie

**Troubles du système nerveux**

Accident vasculaire cérébral, syncope, convulsion, paresthésie, étourdissements

**Affections oculaires**

Thrombose vasculaire rétinienne, déficience visuelle, sécheresse oculaire, intolérance aux lentilles cornéennes

**Affections de l'oreille et du labyrinthe**

Vertige

**Troubles cardiaques**

Infarctus du myocarde, tachycardie, palpitations

**Troubles vasculaires**

Thromboembolie artérielle, thrombose veineuse profonde, bouffées de chaleur, thrombose veineuse<sup>1</sup>

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Embolie pulmonaire, dyspnée

**Troubles gastro-intestinaux**

Pancréatite, distension abdominale, diarrhée, constipation

**Troubles hépatobiliaires**

Hépatite

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

Œdème de Quincke, érythème noueux, hirsutisme, sueurs nocturnes, hyperhidrose, réaction de photosensibilité, urticaires, prurit, acné

**Troubles musculosquelettiques, osseux et du tissu conjonctif**

Spasmes musculaires, douleurs aux extrémités, myalgie, douleur au dos

**Troubles des organes de reproduction et du sein**

Kyste ovarien, diminution de la lactation, sécheresse vulvo-vaginale

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

Douleur à la poitrine, asthénie

---

<sup>1</sup> Les termes regroupés pour la thrombose veineuse comprennent le syndrome de Budd-Chiari et la thrombose veineuse hépatique.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

L'administration simultanée de contraceptifs oraux et d'autres médicaments peut modifier la réaction prévue pour chacun des médicaments (voir [Tableau 5](#) et [Tableau 6](#)). La réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux, le cas échéant, touchera plus vraisemblablement les préparations à faible dose.

Il est important de vérifier tous les médicaments, d'ordonnance ou en vente libre, y compris les préparations ou remèdes à base de plantes, que prend une femme avant de lui prescrire des contraceptifs oraux.

On conseille aux médecins de consulter les renseignements thérapeutiques des médicaments utilisés en concomitance pour en savoir plus sur les interactions avec les contraceptifs hormonaux ou la possibilité de modifications enzymatiques et le besoin possible d'ajuster la dose.

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

### Interactions médicament-médicament

**Tableau 5 : Médicaments pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux**

Classe de composé	Médicament	Mécanisme proposé	Intervention suggérée
Antiacides		Diminution de l'absorption intestinale des progestatifs.	Espacer de deux heures la prise de ces médicaments.
Anticonvulsivants	Carbamazépine Acétate d'eslicarbazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Rufinamide Topiramate	Induction des enzymes microsomaux hépatiques. Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la liaison des progestatifs et de l'éthinylestradiol à la globuline liant les stéroïdes sexuels.	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (50 µg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode.
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation entérohépatique, hyperactivité intestinale.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament.  Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Rifabutine Rifampicine	Accélération du métabolisme des progestatifs. Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne	Induction des enzymes microsomaux hépatiques. Perturbation de la circulation entérohépatique.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament.  Pour un traitement à long terme, utiliser une

<b>Classe de composé</b>	<b>Médicament</b>	<b>Mécanisme proposé</b>	<b>Intervention suggérée</b>
	Sulfamides Tétracyclines		autre méthode.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux et augmenter le risque d'ictère cholestatique.	
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode.
Hypo-cholestérolémiants	Cholestyramine	Peut accélérer l'élimination et altérer l'efficacité.	
	Clofibrate	Diminution de taux sériques élevés de triglycérides et de cholestérol; ce qui réduit l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs du CYP3A administrés en association avec des médicaments contre le VIH/sida	Cobicistat	Peut réduire l'efficacité des contraceptifs à base d'œstrogène.	Utiliser une autre association de médicaments ou une autre méthode.
Inhibiteurs de la protéase du VHC	Bocéprévir Télaprévir	Mécanisme non confirmé; pourrait être causé par un effet sur les transporteurs gastro-intestinaux qui entraînerait une diminution de l'ASC de l'éthinylestradiol.	La coadministration de télapravir ou de bocéprévir a entraîné une diminution de l'exposition à l'éthinylestradiol. Utiliser des méthodes additionnelles de contraception non hormonale en cas de coadministration de contraceptifs hormonaux et de télapravir ou de bocéprévir.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Nelfinavir Ritonavir Inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Benzodiazépines Barbituriques Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament.  Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode ou des contraceptifs oraux à dose plus élevée.
Autres médicaments	Phénylbutazone Antihistaminiques Analgésiques Antimigraineux Vitamine E Modafinil	On a signalé une réduction non confirmée de l'efficacité des contraceptifs oraux.	
	Bosentan	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Envisager de passer à une méthode contraceptive non hormonale ou ajouter une méthode de barrière à la contraception orale.
	Colésévélam	On a observé qu'un séquestrant des acides biliaires utilisé en concomitance avec un contraceptif hormonal oral combiné, réduisait de manière significative l'ASC de l'éthinylestradiol.	Prendre le contraceptif 4 heures avant la prise du colésévélam.
	(fos)aprépitant	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser une autre méthode.

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

**Tableau 6 : Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux**

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

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
		concentration des taux de cyclosporine et une hépatotoxicité.	nécessaire de diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		On a signalé que les contraceptifs oraux altéraient le métabolisme des folates.	Il pourra être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou de prendre un supplément.
Mépididine		Possibilité d'une augmentation de l'effet analgésique et d'une dépression du SNC par suite d'un ralentissement du métabolisme de la mépididine.	Utiliser cette combinaison avec prudence.
Morphine		Diminution des taux de morphine (en raison de l'induction de la glucuronidation).	Utiliser avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments semblables	Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémique de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou utiliser des contraceptifs oraux à plus faible dose. Si une galactorrhée ou une hyperprolactinémie se présente, utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs de la pompe à protons	Oméprazole	Augmentation possible des taux plasmatiques d'oméprazole (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Effet accru (accélération du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
	Témazépam	Diminution du taux plasmatique de témazépam (due à l'induction de la glucuronidation).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Diminution de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les taux de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (d'autres éventuellement)	Accroissement des effets secondaires, p. ex. dépression.	Utiliser avec prudence.
Vitamine B <sub>12</sub>		On a signalé que les contraceptifs oraux réduisaient le taux sérique de vitamine B <sub>12</sub> .	Il pourra être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou de prendre un supplément.
Autres médicaments	Sélégiline	Augmentation possible des taux plasmatiques de sélégiline (en raison de l'inhibition du CYP).	Éviter l'emploi concomitant de ce médicament.
	Tizanidine	Augmentation possible des taux plasmatiques de tizanidine (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence.
	Voriconazole	Augmentation possible des taux plasmatiques de voriconazole (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence.

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

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

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

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

### **Co-administration contre-indiquée**

Il a été montré 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'ALAT de 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 prenant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les COC (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique**).

### **Interactions médicament- plante médicinale**

Les produits à base de plantes médicinales contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire l'activité des enzymes hépatiques (cytochrome P450) et du transporteur de la glycoprotéine P, et réduire ainsi l'efficacité des contraceptifs stéroïdiens. Cela peut aussi avoir pour conséquence des saignements intermenstruels.

### **Épreuves de laboratoire**

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

#### *A. Fonction hépatique*

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

#### *B. Coagulation*

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



Antithrombine III	Légère diminution
Temps de Quick	Augmentation
<i>C. Fonction thyroïdienne</i>	
Iode protéique (PBI)	Augmentation
Thyroxine sérique totale (T <sub>4</sub> )	Augmentation
Thyrotropine (TSH)	Aucun changement
Fixation de la T <sub>3</sub> sur résine	Diminution
Concentration de T <sub>4</sub> libre	Aucun changement
<i>D. Exploration fonctionnelle cortico-surrénalienne</i>	
Cortisol plasmatique	Augmentation
<i>E. Divers</i>	
Folate sérique	Diminution occasionnelle
Hyperglycémie provoquée	Diminution possible
Réponse insulinémique au glucose	Augmentation légère à modérée
Réponse du peptide C	Augmentation légère à modérée

### ***Lipoprotéines***

De petites modifications dont la portée clinique n'a pas été démontrée peuvent survenir dans les fractions lipoprotéiques du cholestérol.

### ***Gonadotrophines***

L'utilisation de contraceptifs oraux inhibe les taux de LH et de FSH. Attendre au moins 2 semaines après l'arrêt des contraceptifs pour les mesurer.

## **AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES CONTRACEPTIFS ORAUX**

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

1. Les contraceptifs oraux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'endomètre et des ovaires.
2. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité des affections bénignes du sein, ce qui réduit le nombre de biopsies du sein.
3. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité de kystes ovariens fonctionnels.
4. Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive.

5. L'utilisation des contraceptifs oraux peut réduire la gravité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel et atténuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres affections liées aux hormones androgènes.
6. Les contraceptifs oraux réduisent l'incidence de la maladie inflammatoire pelvienne aiguë et ainsi le risque de grossesse ectopique.
7. Les contraceptifs oraux ont un potentiel d'effets bénéfiques sur l'endométriose.

## POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

### RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTES SUR LA FAÇON DE PRENDRE LA PILULE CONTRACEPTIVE

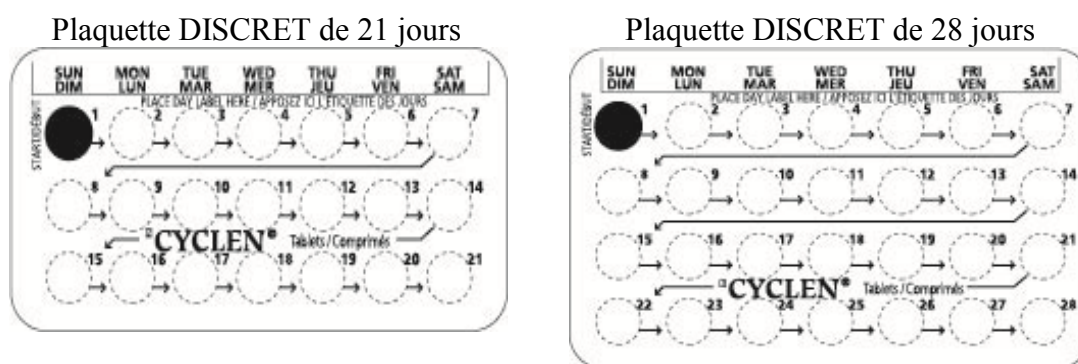
#### 1. LISEZ CES INSTRUCTIONS

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

#### 2. REGARDEZ VOTRE DISTRIBUTEUR DE PILULES pour voir s'il contient 21 ou 28 pilules :

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

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



3. Il pourrait être préférable d'utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) pendant les sept premiers jours du premier cycle d'utilisation de la pilule. Il s'agit là d'une méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos pilules, le temps de vous y habituer.

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

#### **QUAND COMMENCER LE *PREMIER* DISTRIBUTEUR DE PILULES**

##### **LISEZ CES INSTRUCTIONS :**

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

Décidez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, du meilleur jour pour commencer votre premier distributeur de pilules. Ce dernier peut contenir 21 pilules (régime de 21 jours) ou 28 pilules (régime de 28 jours).

## **MODE D'EMPLOI DES DISTRIBUTEURS DE 21 JOURS ET DE 28 JOURS**

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

2. **SI VOUS UTILISEZ :**

### **Un distributeur de 21 JOURS :**

Avec ce type de contraceptif, vous prenez la pilule pendant 21 jours et vous n'en prenez pas pendant sept jours. Vous ne devez pas passer plus de sept jours de suite sans prendre de pilule.

Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 21 jours. **ENSUITE, NE PRENEZ PAS DE PILULE PENDANT SEPT JOURS.** Commencez un nouveau distributeur le huitième jour. Vous allez probablement être menstruée au cours des sept jours où vous ne prenez pas la pilule. (Cette menstruation peut être plus légère et de plus courte durée que vos menstruations habituelles.)

### **Un distributeur de 28 JOURS :**

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

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

## MODE D'EMPLOI DE LA PLAQUETTE DISCRET DE 21 JOURS ET DE 28 JOURS

SUIVEZ CE MODE D'EMPLOI ATTENTIVEMENT

1. **Début jour 1** : Sur la plaquette DISCRET, apposez l'étiquette de jours qui commence par le jour 1 de votre cycle menstruel (le jour 1 est la première journée de votre menstruation). Par exemple, si la première journée de votre menstruation est un mardi, apposez l'étiquette qui commence par **MAR** à l'endroit prévu à cette fin.

OU

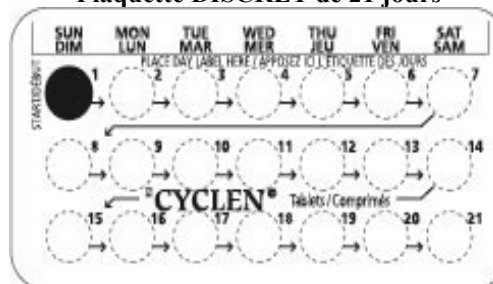
**Début jour 5** : Sur la plaquette DISCRET, apposez l'étiquette de jours qui commence par le jour qui représente le cinquième jour suivant le début de votre menstruation. (Comptez 5 jours, y compris la première journée de votre menstruation.) Par exemple, si la première journée de votre menstruation est un samedi, apposez l'étiquette de jours qui commence par **MER** à l'endroit prévu à cette fin.

OU

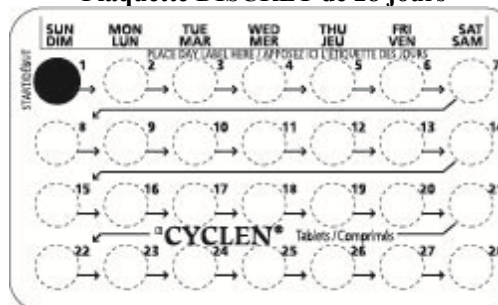
**Début le dimanche** : Aucune étiquette de jours n'est nécessaire. La plaquette DISCRET est imprimée pour commencer un dimanche (le premier dimanche qui suit le début de votre menstruation; si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules ce jour-là).

2. Apposez l'étiquette de jours là où vous lisez « Apposez ici l'étiquette des jours ». Le fait d'avoir l'étiquette affichant les jours de la semaine apposée sur la plaquette DISCRET vous rappellera qu'il faut prendre votre pilule tous les jours.
3. Pour commencer à prendre les pilules, prenez celle qui se trouve dans le cercle rouge (là où vous lisez le mot **DÉBUT**). Cette pilule devrait correspondre à la journée de la semaine à laquelle vous prenez votre première pilule. Pour retirer la pilule, poussez-la à travers le fond de la plaquette DISCRET.
4. Le jour suivant, prenez la prochaine pilule de la même rangée, toujours en avançant de gauche à droite (→). Chaque rangée commence le même jour de la semaine.

Plaquette DISCRET de 21 jours



Plaquette DISCRET de 28 jours



## QUE FAIRE DURANT LE MOIS

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

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

## 2. LORSQUE VOUS AVEZ TERMINÉ UN DISTRIBUTEUR

- **21 PILULES**  
**ATTENDEZ SEPT JOURS** avant d'en commencer un autre. Vous aurez votre menstruation durant cette semaine-là.
- **28 PILULES**  
Commencez le nouveau distributeur **LE JOUR SUIVANT**. Prenez une pilule tous les jours. Ne sautez pas de journée entre les deux distributeurs.

## QUE FAIRE SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE DES PILULES

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

DÉBUT UN DIMANCHE OMISSION D'UNE PILULE	DÉBUT UN AUTRE JOUR OMISSION D'UNE PILULE
Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.	Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.
OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE	OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE
<p><b>Deux premières semaines</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant.</li> <li>2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission.</li> </ol> <p><b>Troisième semaine</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche.</li> <li>2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.</li> </ol>	<p><b>Deux premières semaines</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant.</li> <li>2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission.</li> </ol> <p><b>Troisième semaine</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.</li> <li>2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission.</li> </ol>

<p>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission.</p> <p>4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</p> <p><b>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</b></p>	<p>3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</p> <p><b>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</b></p>
<p><b>OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS</b></p>	<p><b>OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS</b></p>
<p><b>N'importe quand au cours du cycle</b></p> <p>1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche.</p> <p>2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.</p> <p>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission.</p> <p>4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</p> <p><b>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</b></p>	<p><b>N'importe quand au cours du cycle</b></p> <p>1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.</p> <p>2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission.</p> <p>3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</p> <p><b>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</b></p>

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

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

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

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

## **Recommandations spéciales concernant l'administration**

### ***Utilisation après une naissance***

Étant donné le risque accru de thromboembolie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique**), la prise de CYCLEN<sup>®</sup> (norgestimate et éthinylestradiol) par les femmes qui choisissent de ne pas allaiter ne doit débuter que quatre semaines après l'accouchement. La possibilité d'une ovulation et d'une conception avant l'instauration du traitement doit également être considérée.

### ***Utilisation après un avortement ou une fausse couche***

Après un avortement ou une fausse couche survenant avant 20 semaines de gestation, la prise de CYCLEN<sup>®</sup> peut débuter immédiatement. Une méthode supplémentaire de contraception n'est pas nécessaire. Pour information, l'ovulation peut survenir dans les 10 jours qui suivent un avortement ou une fausse couche.

Après un avortement ou une fausse couche survenant à 20 semaines ou plus de gestation, CYCLEN<sup>®</sup> peut être instauré au jour 21 après l'avortement ou au premier jour des premières menstruations spontanées, selon ce qui vient d'abord. Nous ne connaissons pas l'incidence d'une ovulation au jour 21 après l'avortement (à 20 semaines de gestation). Une méthode de contraception non hormonale doit être utilisée parallèlement au cours des 7 premiers jours du premier cycle.

## **SURDOSAGE**

En cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle par un enfant, le médecin doit surveiller le patient de près, quoiqu'en général aucun traitement ne soit nécessaire<sup>28</sup>. Un surdosage peut entraîner des nausées accompagnées de vomissements et un saignement de retrait peut survenir chez les femmes. Il n'y a pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

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

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

### **Mécanisme d'action**

Le principal mécanisme d'action des comprimés CYCLEN<sup>®</sup> (norgestimate et éthinylestradiol) est l'inhibition de l'ovulation. De plus, d'autres effets de son administration (p. ex. une modification de l'endomètre et l'épaississement de la glaire cervicale) semblent entraver l'implantation de l'œuf et la conception.

Des études évaluant l'effet de l'association sur les caractéristiques de la glaire cervicale, les taux d'hormones ainsi que sur l'endomètre ont donné des résultats concordant avec le mécanisme d'action connu de cette association (soit la suppression de l'ovulation).



### **Pharmacodynamie**

Dans toutes les études, on a constaté que CYCLEN<sup>®</sup> élevait les concentrations des HDL. CYCLEN<sup>®</sup> a présenté une androgénie minimale. Les taux de globuline de fixation de l'hormone sexuelle ont été augmentés et la testostérone n'a pas été facilement déplacée de ses sites de fixation par le norgestimate.

### **Pharmacocinétique**

Des recherches sur le norgestimate seul et sur les comprimés CYCLEN<sup>®</sup> (norgestimate et éthinylestradiol) ont été menées afin d'étudier la pharmacocinétique du médicament dans ses formes administrées par voie orale.

**Absorption :** On a montré que le norgestimate et l'éthinylestradiol contenus dans les comprimés CYCLEN<sup>®</sup> administrés par voie orale sont absorbés rapidement, les concentrations sanguines maximales étant atteintes après 0,5 à 1,0 heure pour le norgestimate et après 1,0 à 2,0 heures pour l'éthinylestradiol ( $C_{max}$ , la concentration plasmatique  $\pm$  ÉT =  $278 \pm 140$  pg/ml pour le norgestimate et  $119 \pm 50$  pg/ml pour l'éthinylestradiol; ASC, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques par rapport au temps  $\pm$  ÉT =  $1\ 064 \pm 425$  h•pg/ml pour le norgestimate, et  $984$  h•pg/ml pour l'éthinylestradiol).

**Distribution :** On a aussi montré que le norgestimate, comme l'éthinylestradiol, est fortement lié aux protéines plasmatiques (à 99 %, tel que déterminé *in vitro* pour le norgestimate); ces résultats concordent avec les données figurant dans la documentation sur les autres progestatifs<sup>32</sup>.

**Métabolisme :** On a montré que l'élimination du norgestimate ( $t_{1/2}$  = 4,4 à 7,2 heures) n'est pas affectée par l'éthinylestradiol. Un métabolite sérique important du norgestimate, le 17-déacétyl norgestimate ( $t_{1/2}$  sérique = 12 à 30 heures) apparaît rapidement dans le sérum à des concentrations dépassant largement celles du norgestimate. Ce métabolite est actif sur le plan pharmacologique, et son profil pharmacologique est semblable à celui du norgestimate.

**Excrétion :** Le norgestimate subit un métabolisme intensif et est éliminé par les voies rénales et fécales (tout comme les autres contraceptifs stéroïdiens). À la suite de l'administration de norgestimate marqué au <sup>14</sup>C, 47 % (45 à 49 %) et 37 % (16 à 49 %) de la radioactivité ont été éliminés dans les urines et dans les selles, respectivement<sup>29-30</sup>.

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

#### ***Pédiatrie***

L'innocuité et l'efficacité de CYCLEN<sup>®</sup> ont été établies chez la femme en âge de procréer. Il n'est pas indiqué d'utiliser ce produit avant l'apparition des menstruations.

#### ***Gériatrie***

L'utilisation de CYCLEN<sup>®</sup> n'est pas indiquée chez la femme après la ménopause.

### ***Insuffisance hépatique***

Les effets de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques de CYCLEN<sup>®</sup> n'ont pas été étudiés. Cependant, il est possible que les hormones stéroïdiennes soient mal métabolisées chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique.

### ***Insuffisance rénale***

Les effets de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques de CYCLEN<sup>®</sup> n'ont pas été étudiés.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver entre 15 et 30 °C dans la boîte d'origine. Laisser le contenu dans son emballage protecteur jusqu'à son utilisation. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés CYCLEN<sup>®</sup> (norgestimate et éthinylestradiol) sont présentés dans :

Un distributeur de comprimés en plaquette DISCRET de 21 jours qui contient :

- 21 comprimés BLEUS contenant 0,250 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol

Un distributeur de comprimés en plaquette DISCRET de 28 jours qui contient :

- 21 comprimés BLEUS contenant 0,250 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol
- 7 comprimés VERTS contenant des ingrédients inertes

Chaque comprimé bleu CYCLEN<sup>®</sup> contient 0,250 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol.

Chaque comprimé bleu contient également de la laque d'aluminium au FD&C bleu n° 2, de la cire de carnauba, du croscarmellose sodique, de l'hypromellose, du lactose, du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline, du polyéthylèneglycol, du polysorbate 80, de l'eau purifiée et du dioxyde de titane.

Chaque comprimé vert contient des ingrédients inertes, à savoir de la laque d'aluminium au FD&C bleu n° 2, de l'oxyde de fer, du lactose, du stéarate de magnésium, du polyéthylèneglycol, de l'amidon de maïs pré-gélatinisé, de l'eau purifiée, de l'alcool polyvinylique, du talc et du dioxyde de titane.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

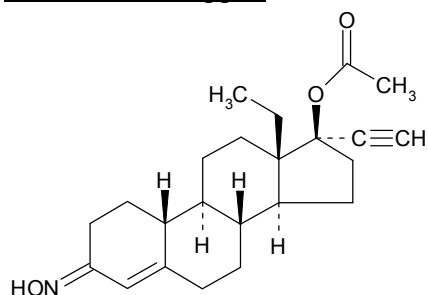
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### (i) SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

##### **Norgestimate :**

Nom chimique : (+)-13-éthyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17 $\alpha$ -prégn-4-en-20-yn-3-one oxime acétate (ester)

Formule développée :



Masse moléculaire : 369,51

Formule moléculaire : C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>

##### Description :

Le norgestimate est une poudre granulaire fine, blanche ou sensiblement blanche. Sa fusion et sa décomposition commencent à 221 °C.

##### Solubilité :

<u>Solvant</u>	<u>Solubilité</u>	<u>Critère USP</u>
Eau distillée	0,076 µg/ml	Insoluble
Méthanol	20,9 mg/ml	Peu soluble
Éthanol	18,0 mg/ml	Peu soluble
Octanol	10,5 mg/ml	Peu soluble
Acétonitrile	10,6 mg/ml	Peu soluble
Chlorure de méthylène	> 80 mg/ml	Franchement à fortement soluble
Heptane	29,9 µg/ml	Insoluble
Huile de sésame	1,4 mg/ml	Légèrement soluble

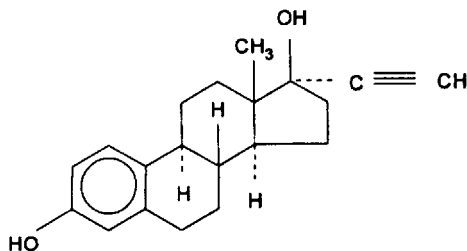
Le norgestimate a un coefficient de partage de Log P = 5,28 (octanol/eau). On n'a pas déterminé ses valeurs de pKa en raison de sa faible solubilité dans l'eau.

Le norgestimate est un mélange actif sur le plan optique d'isomères « syn » et « anti » ayant une rotation spécifique de + 40° à + 46° (1 % dans le chloroforme à 25 °C pour la bande D du sodium).

## Éthinylestradiol :

Nom chimique : 19-nor-17 $\alpha$ -prégna-1,3,5(10)-trién-20-yne-3,17-diol

Formule développée :



Masse moléculaire : 296,41

Formule moléculaire : C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

### Description :

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

## ESSAIS CLINIQUES

Des études poussées sur le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol établissant l'innocuité et l'efficacité de cette association médicamenteuse dans des essais de phase III ont été menées aux États-Unis, au Canada, au Mexique et en Europe.

### Évaluation clinique des comprimés CYCLEN<sup>®</sup>

L'efficacité contraceptive et le profil d'effets secondaires des comprimés CYCLEN<sup>®</sup> (norgestimate et éthinylestradiol) ont été évalués dans trois importantes études de Phase III contrôlées et ouvertes menées aux États-Unis. Ces études de Phase III des comprimés CYCLEN<sup>®</sup> ont porté sur 1 647 femmes qui ont complété au total 22 237 cycles d'emploi; 927 d'entre elles (56,3 %) ont terminé 12 cycles et 424 (25,7 %), 24 cycles de traitement.

Dans les deux études comparatives de Phase III réunies, les comprimés CYCLEN<sup>®</sup> ont été pris par 736 femmes dont 382 (51,9 %) ont complété 12 cycles et 198 (26,9 %) ont complété 24 cycles.

### ***Efficacité contraceptive***

Dans les trois études réunies, uniquement 16 grossesses non désirées ont été signalées par les patientes pendant le traitement, ce qui donne un indice de Pearl de 0,86 et un taux dans la table de fécondité de 0,94. Dans 8 cas, les comprimés n'avaient pas été pris selon la posologie

recommandée et on a imputé ces grossesses à l'erreur humaine. L'indice de Pearl corrigé (efficacité théorique) est donc de 0,43.

### ***Effets divers***

Dans les études contrôlées et ouvertes prises dans leur ensemble, les manifestations indésirables survenant chez plus de 5 % des sujets prenant CYCLEN<sup>®</sup> ont été, en ordre décroissant de fréquence : des céphalées (31,2 %), des infections des voies respiratoires supérieures (17,7 %), la grippe (8,3 %), la mastodynie (5,6 %) et des douleurs aux organes génitaux (5,4 %).

Pour les deux études comparatives prises dans leur ensemble, les manifestations indésirables survenues chez plus de 5 % des sujets prenant CYCLEN<sup>®</sup> ont été : des céphalées (29,5 %), des infections des voies respiratoires supérieures (15,1 %), la grippe (7,3 %), et la mastodynie (6,4 %).

Dans les trois études de Phase III, 17,9 % des patientes (soit 294 sur 1 647) ont interrompu leur traitement par CYCLEN<sup>®</sup> pour des raisons d'ordre médical au cours des 24 cycles (probabilité cumulative brute d'interruption du traitement de 0,2319, erreur-type = 0,0125).

### ***Profil de tolérance***

On peut se faire une idée du profil de tolérance face aux effets signalés pendant l'administration des comprimés CYCLEN<sup>®</sup> en examinant la fréquence des abandons d'études en raison des effets secondaires signalés précédemment.

#### MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES MENANT À L'ABANDON DE L'ÉTUDE PAR 2 % OU PLUS DES SUJETS

Manifestation <u>indésirable</u>	Résultats combinés de trois études importantes sur CYCLEN <sup>®</sup>	Résultats combinés de deux études comparatives sur CYCLEN <sup>®</sup>
Saignements intermenstruels et tachetures	6,8 %	6,8 %
Céphalées	4,1 %	3,8 %
Nausées ou vomissements	3,8 %	4,3 %
Modifications de l'humeur	3,2 %	3,8 %
Troubles menstruels autres que l'aménorrhée ou les saignements intermenstruels et tachetures	2,9 %	3,5 %
Autres	5,6 %	5,8 %

### ***Tests de laboratoire***

Les changements observés sur les analytes de la thyroïde ont été non significatifs sur le plan clinique et concordaient avec ceux auxquels on peut s'attendre pour l'emploi de contraceptifs oraux à faible dose.

Bien que les changements observés dans les tests sur les lipides aient été faibles et qu'ils soient demeurés à l'intérieur des limites de la normale auprès de la population américaine de femmes en âge de procréer, CYCLEN® a semblé avoir un effet indésirable minime sur les concentrations de cholestérol, de triglycérides et de LDL tout en ayant un impact positif salubre sur les concentrations de HDL.

Les changements moyens observés pour la glycémie à jeun sont faibles et sans portée clinique dans toutes les études et pour tous les schémas posologiques et les cycles, bien qu'on ait relevé plusieurs modifications significatives sur le plan statistique. Les résultats de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée obtenus dans toutes les études et pour tous les schémas posologiques sont neutres sur le plan clinique et ne mettent en évidence que des changements mineurs.

Les comprimés CYCLEN® ont également manifesté une androgénie minime. Les concentrations de protéine porteuse des stéroïdes sexuels ont été augmentées, et la testostérone n'a pas été facilement déplacée de son site de fixation par le norgestimate.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacodynamie**

Le norgestimate, seul ou en association avec l'éthinylestradiol, est un anovulant efficace. Il est modérément puissant dans les tests progestatifs standard effectués *in vivo* mesurant la prolifération endométriale chez des lapines et il bloque effectivement l'ovulation chez le rat, le hamster et le lapin. Chez le rat, ce blocage est en étroite corrélation avec la suppression de la montée de l'hormone lutéinisante du pro-œstrus, l'activité antiovulatoire du norgestimate étant surmontée par l'hormone de libération de la lutéinostimuline. Le blocage semble, comme avec les autres progestatifs, être le résultat de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le norgestimate est un progestatif actif lorsqu'il est administré par voie orale ou parentérale et il se lie aux récepteurs progestatifs *in vitro*. Comme les autres progestatifs, le norgestimate inhibe l'action de l'œstrogène sans être lui-même œstrogénique. Des études mesurant la stimulation de la croissance ventrale de la prostate chez le rat, l'aptitude à se lier à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels humains *in vitro* et les effets sur les concentrations sériques de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels chez le lapin démontrent que contrairement au lévonorgestrel, le norgestimate n'est pas androgène. Également, il n'inhibe pas l'action de l'androgène chez le rat. On n'a pas signalé d'effets indésirables sur les systèmes endocriniens reproducteur, thyroïdien ou surrénalien des rats ayant reçu du norgestimate par voie orale pendant 7 jours à des doses atteignant 100 fois la dose clinique. Des études menées *in vitro* indiquent que le norgestimate ne modifie pas directement l'action de l'aromatase ovarienne. Le norgestimate ne suscite pas d'activité sur le système nerveux central ni le système nerveux autonome chez le rat et n'entrave pas les réactions à médiation neuro-végétative de l'appareil cardio-vasculaire chez le chien. Des études menées *in vitro* indiquent que le norgestimate n'exerce pas d'activité antimicrobienne

contre différents micro-organismes pathogènes. L'éthinylestradiol est un œstrogène puissant qui stimule l'utérus et le vagin. Sa pharmacologie préclinique est bien définie.

## **TOXICOLOGIE**

Des études portant sur la toxicologie ont évalué le norgestimate administré seul ainsi qu'en association avec l'éthinylestradiol chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe. L'éthinylestradiol a aussi été évalué seul et en association avec des progestatifs stéroïdiens synthétiques chez le rat, le lapin, le chien et le singe. Les lésions macroscopiques et microscopiques associées à la prise de la substance ont été minimales et correspondent aux modifications pathologiques connues avec l'administration de progestatifs et d'œstrogènes.

### Études sur la toxicité aiguë

#### Souris

Chez les souris HaM/1CR CD-1, on a constaté que la dose létale médiane du norgestimate seul et du norgestimate en association avec l'éthinylestradiol (dans un rapport de 5 à 1) administrés par voie orale était supérieure à 5 g par kg de poids corporel. Le norgestimate seul à raison de 5 g/kg n'a pas entraîné de signes évidents de toxicité tandis que l'association a donné lieu à des signes transitoires de modification du comportement et à un cas de mort (une femelle sur 10 femelles et 10 mâles) à la dose de 5 g/kg. L'éthinylestradiol administré seul par voie orale à raison de 5 g/kg a provoqué une période de dépression transitoire et une respiration légèrement pénible (chez les mâles seulement), mais aucun cas de mort. Le médicament a été administré en une dose unique, en suspension dans la carboxyméthylcellulose ou dans la carboxyméthylcellulose et l'huile de sésame.

#### Rats

Chez des rats à capuchon Long-Evans, on n'a pas signalé de mort ni de signes d'intoxication à la suite de l'administration par voie orale de doses de norgestimate seul de 5 g/kg ou 6,2 g/kg. Le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol (dans un rapport de 5 à 1) administré par voie orale à raison de 5 g/kg n'a pas causé de mort ni de signes patents de toxicité autres qu'une faible baisse du poids corporel en comparaison des animaux témoins. À l'autopsie, la prostate, les vésicules séminales et les testicules étaient plus petits chez les animaux ayant reçu 5 g/kg de l'association d'hormones que chez les animaux témoins. L'éthinylestradiol administré seul par voie orale a eu une dose létale médiane de 5,3 g/kg chez les mâles et de 3,2 g/kg chez les femelles. La substance a été administrée en suspension dans la carboxyméthylcellulose.

#### Chiens

Chez les beagles femelles, le norgestimate administré par voie orale à raison de 5 g/kg n'a pas causé de mort ni de signes de toxicité. Également, on n'a pas observé de mort ni de signes de toxicité chez les beagles femelles ayant reçu 5 g/kg d'éthinylestradiol par voie orale. Les médicaments ont été administrés en suspension dans la carboxyméthylcellulose.

Le norgestimate (14,3 mg/kg) en association avec l'éthinylestradiol (2,0 mg/kg) dans l'éthanol administré par injection intraveineuse n'a pas causé de mort, et les seuls signes de toxicité observés ont été ceux associés à l'intoxication aiguë par l'éthanol et ont été aussi relevés chez les animaux témoins.





## Études de toxicité subaiguë

### Rats

Chez les rates à capuchon Long-Evans, le norgestimate administré par voie orale à raison de 10,0, de 2,5, de 1,0, de 0,5 et de 0 mg/kg/j pendant 90 jours n'a pas causé de mort; tous les animaux semblaient normaux au 90e jour. Une observation quotidienne n'a pas révélé de signes de toxicité ni d'effets induits par le médicament. Les résultats de l'examen hématologique étaient à l'intérieur des limites normales et les résultats de l'examen des urines n'ont pas donné de signes de toxicité pendant la période du test. L'évaluation biochimique a montré que les éléments du sang étaient normaux au terme de l'étude. Une baisse des concentrations de cholestérol liée à la dose a été observée. Des examens pathologiques macroscopiques et histopathologiques n'ont révélé d'effets toxiques à aucune dose.

Le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol (dans un rapport de 10 à 1) administré par voie orale à raison de 11,0, de 2,75, de 1,10 et de 0,55 mg/kg/j pendant 90 jours n'a pas causé de mort ni de signes de toxicité induite par le médicament. Les résultats des analyses de laboratoire et de l'autopsie ont tous été à l'intérieur des valeurs normales, bien que les animaux traités aient semblé accuser une fréquence accrue de néphrocalcinose et d'hydronéphrose unilatérale.

### Chiens

Des beagles femelles ont reçu des doses de norgestimate administrées par voie orale jusqu'à 5,0 mg/kg/j. On n'a pas signalé de mort. Les résultats des tests hématologiques ont été normaux, ainsi que les données biologiques, si ce n'est une légère chute des concentrations de cholestérol observée en début d'étude chez les animaux ayant reçu les doses les plus élevées. Les examens des urines étaient normaux. Certains groupes traités ont présenté une baisse du poids des organes ou du ratio poids des organes/poids corporel dans le cas de l'utérus et des ovaires, en comparaison des animaux témoins, et les animaux testés ont présenté une suppression de la lutéinisation et/ou de la maturation folliculaire et une hyperplasie glandulokystique de la vésicule biliaire. On a relevé un degré extrêmement faible de toxicité.

Les beagles femelles ont reçu des doses de norgestimate en association avec l'éthinylestradiol, dans un rapport de 5 à 1, par voie orale jusqu'à 5,5 mg/kg/j pendant 90 jours. On n'a pas signalé de mort. Les résultats des tests hématologiques étaient normaux chez les animaux témoins et chez ceux qui avaient reçu de faibles doses (0,28 mg/kg) tandis que le nombre de globules blancs était élevé chez les deux groupes ayant reçu les doses plus élevées. Les données biologiques étaient normales sauf pour un chien du groupe recevant la dose la plus élevée et deux chiens des groupes recevant les doses moyennes qui ont démontré des valeurs d'azote uréique du sang légèrement faibles. Le poids de l'utérus a augmenté et le poids des ovaires a diminué chez les animaux testés en comparaison des animaux témoins. Les animaux traités ont présenté une suppression de la lutéinisation et/ou de la maturation folliculaire et une hyperplasie glandulaire de la vésicule biliaire.

### Singes

Les guenons rhésus recevant du norgestimate par voie orale à des doses de 5,0, de 1,50, de 0,25 et de 0 mg/kg/j pendant 90 jours n'ont pas présenté de signes de toxicité sur le plan du comportement, du poids corporel, des résultats de l'examen hématologique, de l'examen des urines ou des données biologiques.

L'examen histologique n'a pas révélé de lésions attribuables au médicament. On en est arrivé aux mêmes constatations avec le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol dans un rapport de 10 à 1, administré par voie orale à des doses de 5,5, de 1,65, de 0,275 et de 0 mg/kg/j pendant 90 jours, à l'exception des animaux recevant la dose la plus élevée. Ces derniers animaux ont présenté une hypertrophie des glandes muqueuses cervicales et une augmentation de la taille et du nombre des alvéoles de la glande mammaire. Des signes d'hyperplasie et de décollement de l'épithélium endométrial ont également été observés. On a observé une stimulation, liée à la dose, de la sécrétion de la glaire cervicale.

### Études sur la toxicité à long terme

#### Rats

Les rats femelles adultes Long-Evans ont reçu par voie orale du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol (dans un rapport de 5 à 1) à des doses de 3,00, de 0,60, de 0,15 et de 0 mg/kg/j pendant 24 mois. Chaque groupe recevant le médicament comptait 70 animaux, et le groupe ne recevant que l'excipient, 110 animaux.

Cent cinq animaux n'ont pas survécu au régime posologique. Le taux de mortalité le plus élevé a été observé dans le groupe témoin. Chez les rats traités par le médicament, le groupe recevant la dose moyenne a présenté le taux de mortalité le plus bas, tandis que le groupe recevant la dose la plus faible a présenté le taux le plus élevé.

Le poids corporel moyen de tous les groupes traités a diminué légèrement en comparaison des animaux témoins, tandis que la consommation moyenne de nourriture n'a pas été notablement différente. Dans tous les groupes traités, on a observé une baisse légère à modérée du nombre de globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine en comparaison des animaux témoins. Les données biologiques ont accusé une baisse significative des concentrations sériques de cholestérol dans tous les groupes traités.

Des modifications sur le plan hépatique ont été relevées dans tous les groupes (y compris les animaux témoins) après deux ans. La gravité et la fréquence de ces modifications ont été plus élevées dans les groupes recevant des doses élevées et moyennes que dans les autres groupes. Ces modifications comprenaient : hypertrophie et hyperplasie nodulaires ou généralisées des hépatocytes, foyers hyperplasiques de nécrose d'homogénéisation des hépatocytes, télangiectasies sinusoidales et formation d'hématocystes. Les organes reproducteurs ont présenté peu de signes microscopiques d'effets du médicament, bien que l'hyperplasie de l'endomètre utérin ait augmenté chez les animaux traités. La fréquence des tumeurs mammaires bénignes a été plus grande chez les animaux traités que chez les animaux témoins. Toutefois, la fréquence de ces manifestations n'a été significative sur le plan statistique que dans le groupe recevant la dose la plus élevée. À 50 à 1 000 fois la dose administrée chez la femme, cette association a produit des effets remarquablement semblables à ceux des autres associations œstroprogestatives.

Dans une deuxième étude, des rats femelles Long-Evans ont reçu du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol (dans un rapport de 5 à 1) à raison de 0,150, de 0,0375 et de 0,01875 mg/kg/j (6,5 à 50 fois la dose administrée chez la femme), du norgestimate seul et de l'éthinylestradiol seul à raison de 0,025 mg/kg/j (50 fois la dose administrée chez la femme) ou du d-norgestrel à raison de 0,150, de 0,075 et de 0,0375 mg/kg/j (50 fois la dose administrée chez

la femme) pendant 104 semaines. Chaque groupe traité comptait 50 rats; le groupe témoin recevant l'excipient seulement comptait 100 animaux. Le taux de mortalité global a été de 55,9 %, et on n'a pas observé de différences entre les groupes. Des modifications transitoires mineures ont été observées en ce qui a trait à la consommation de nourriture et au poids corporel en début d'étude. Des examens hématologiques périodiques n'ont pas présenté de déviations par rapport à la normale, sauf une légère baisse de l'hématocrite dans les groupes recevant les doses élevées de norgestimate en association avec l'éthinylestradiol. Toutes les données biologiques mesurées ont mis en évidence dans tous les groupes des variations importantes associées au vieillissement. Les seules modifications significatives sur le plan statistique ont été une baisse des concentrations de cholestérol dans les groupes recevant des doses élevées d'éthinylestradiol seul et de norgestimate en association avec l'éthinylestradiol, ainsi qu'une élévation des concentrations de triglycérides dans tous les groupes recevant l'association médicamenteuse. On n'a pas observé de différence notable entre les rats témoins et les rats testés en ce qui a trait aux tumeurs bénignes ou malignes.

### Chiens

Des beagles femelles adultes ont reçu par voie orale du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol à des doses de 0,60 mg/kg/j (16 chiens) et de 0,15, de 0,06 et de 0 (animaux témoins) mg/kg/j (20 animaux par groupe) pendant deux ans. Ces posologies correspondent à 20 à 200 fois la dose administrée chez la femme. On n'a pas signalé de mort. Tous les animaux étaient en bonne santé au terme de l'étude, et on n'a pas observé de modifications du comportement. La première année, on a observé l'œstrus chez tous les animaux témoins, la deuxième année, chez 13 des 16 animaux témoins. On ne l'a observé chez aucun des chiens testés pendant la durée de l'étude. Les chiens recevant la dose la plus élevée ont accusé une baisse du nombre de globules rouges et de l'hématocrite pendant toute l'étude et une hausse du nombre de globules blancs du 3<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> mois de l'étude. Une baisse du nombre de lymphocytes a été observée chez les chiens recevant les doses élevée et moyenne; les concentrations de cholestérol ont baissé chez les chiens recevant les doses faible et moyenne. Les modifications histologiques observées étaient toutes de nature œstrogénique et présentaient des signes minimaux de réaction progestative.

Dans une étude d'une durée de sept ans, des groupes de 15 beagles femelles ont reçu par voie orale des doses de 0,1425, de 0,057, de 0,0057 et de 0 mg/kg/j de norgestimate en association avec l'éthinylestradiol pendant 21 jours; les sept jours suivants, elles ne recevaient rien. On a signalé 9 morts pendant l'étude, 2 dans le groupe témoin, 2 dans le groupe recevant la dose élevée, 4 dans le groupe recevant la dose moyenne et 1 dans le groupe recevant la dose faible. Une observation quotidienne n'a pas révélé de réactions indésirables inattendues. Vers la fin de l'étude, on a détecté une alopecie légère à modérée et on a palpé une distension utérine chez certains chiens appartenant aux groupes recevant les doses élevée et intermédiaire. Des hystérectomies résultant d'une pyométrie ont été plus importantes à la dose élevée et moins fréquentes chez les animaux recevant la dose faible ou chez les animaux témoins. Des nodules palpables pendant les examens mammaires ont été les plus nombreux dans le groupe recevant la dose faible, ensuite dans le groupe témoin et les moins nombreux dans les groupes recevant la dose élevée; ces nodules ne semblent pas être associés au médicament. La fréquence cardiaque, la tension artérielle et les intervalles observés dans l'ÉCG ont tous été dans les limites normales

et on n'a pas noté de différences significatives dans le poids corporel moyen entre les chiens traités et les chiens témoins.

Les observations faites la dernière année sur le plan hématologique ont révélé des baisses des valeurs moyennes de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des globules rouges dans le groupe recevant la dose élevée. Pendant toute la durée de l'étude, une baisse de l'hématocrite a été observée dans tous les groupes, mais elle a été la plus nette dans le groupe recevant la dose élevée, et semble être associée au médicament. Le nombre de globules blancs était normal en général. Les valeurs des pourcentages moyens des polynucléaires neutrophiles ont été plus élevées dans le groupe recevant la dose élevée au 84<sup>e</sup> mois, mais en général, dans l'ensemble de l'étude, cela n'a pas été le cas. Les vitesses de sédimentation moyennes au 84<sup>e</sup> mois ont été accrues, notamment dans le groupe recevant la dose élevée. Cependant, si on considère l'étude dans son ensemble, les modifications des vitesses de sédimentation ont été associées à des augmentations individuelles isolées observées dans tous les groupes testés.

Les paramètres de coagulation ont accusé des différences significatives sur le plan statistique de façon sporadique, mais en général, les valeurs mesurées pendant l'étude étaient dans les limites de la normale. On n'a pas observé de tendances identifiables. Des baisses des concentrations de cholestérol et de triglycérides et une légère augmentation des valeurs de potassium et d'albumine sont survenues pendant l'étude chez les chiens traités.

Les résultats des examens des urines étaient habituellement normaux, bien que, vers la fin de l'étude, certains chiens du groupe témoin et des groupes recevant les doses élevée et faible aient présenté de la protéinurie allant de simples traces jusqu'au niveau 4+.

### Singes

Du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol a été administré par voie orale à des guenons rhésus (groupes de 20, sauf le groupe recevant la dose élevée, qui comptait 16 animaux) à raison de 0,60, de 0,30, de 0,06 et de 0 mg/kg/j pendant 21 jours et rien pendant 7 jours, en alternance pendant 2 ans. Ces doses correspondent à 20 à 200 fois la dose administrée à la femme. Pendant l'étude, 1 animal du groupe témoin, 1 du groupe recevant la dose élevée et 4 du groupe recevant la dose moyenne sont morts.

On n'a pas observé de modification du comportement. On a observé un écoulement mammaire gris plus fréquemment chez les animaux traités que chez les animaux témoins, et le plus souvent, pendant les périodes de retrait du médicament. En début d'étude, les guenons traitées ont présenté une baisse des valeurs moyennes des globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine, mais ces valeurs étaient devenues comparables à celles des animaux témoins et situées à l'intérieur des limites normales au 12<sup>e</sup> mois. Tous les groupes traités ont présenté des concentrations élevées de triglycérides et une baisse des valeurs de la phosphatase alcaline pendant toute la durée de l'étude. Des baisses des concentrations sériques d'albumine et de faibles concentrations sériques de protéines totales ont été observées à divers moments de l'étude. Les autres données biologiques étaient dans les limites normales, ainsi que les résultats du temps de coagulation, les examens des urines et les mesures des stéroïdes urinaires. Des études des frottis vaginaux par la méthode de Papanicolaou n'ont pas mis en évidence de néoplasies.

À l'autopsie, on n'a noté chez aucune des guenons, y compris chez celles mortes au cours de l'étude, de lésions pathologiques macroscopiques ni microscopiques attribuables au médicament. Des cas isolés de foyers hépatiques de dilatation sinusoidale, de congestion ou de petites hémorragies ont été observés sur les surfaces capsulaires. On estime que leur portée pathologique est limitée étant donné l'absence de toute modification importante au foie au cours des deux années d'administration du médicament et les doses élevées (jusqu'à 200 fois la dose administrée à la femme). À l'exception d'une augmentation du stroma intralobulaire chez un des animaux recevant la dose élevée, les nodules mammaires retrouvés étaient des hyperplasies nodulaires focales et elles sont apparues aussi bien chez les animaux témoins que chez les animaux traités. Les seules modifications observées au poids des organes étaient une baisse du poids des ovaires et de l'utérus chez les animaux des groupes traités par 0,30 et 0,60 mg/kg/j.

Dans une étude d'une durée de 10 ans, des guenons rhesus (16/groupe) ont reçu par voie orale du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol (dans un rapport de 5 à 1) à raison de 150, de 30, de 3 et de 0 µg/kg/j pendant 21 jours, et ensuite rien pendant 7 jours, ce cycle se répétant pendant les quatre premières années. Pendant les six autres années, les singes ont reçu les médicaments dans un rapport de 7 à 1 (285, 57, 5,7 et 0 mg/kg/j) selon le même schéma d'administration. Six animaux, dont trois du groupe témoin, un du groupe recevant la dose faible et deux recevant la dose forte, sont morts pendant l'étude.

Bien qu'on ait noté certaines différences au début de l'étude en ce qui a trait au gain pondéral, tous les groupes étaient semblables à partir de la deuxième année. On a noté des nodules mammaires dans tous les groupes pendant l'étude; la plupart ont diminué ou ont disparu. Au terme de l'étude, le nombre d'animaux présentant des nodules était de 0, 0, 1 et 1 dans les groupes recevant la dose faible, moyenne et élevée et la dose témoin, respectivement. Des sécrétions mammaires ont été observées pendant l'ensemble de l'étude chez certaines guenons recevant la dose moyenne ou élevée.

L'hématocrite, les modifications des paramètres érythrocytaires, le volume corpusculaire moyen, le nombre moyen de globules blancs et les paramètres de coagulation ont été en général les mêmes dans tous les groupes.

Les données biologiques ont révélé une augmentation de la transaminase glutamique pyruvique sérique (ALAT), laquelle était fonction de la dose; tous les groupes ont présenté une telle augmentation avec le temps. On a noté, chez les singes traités, des valeurs habituellement plus faibles des phosphatases alcalines et de légères diminutions intermittentes des concentrations sériques de protéine. L'azote uréique du sang était dans les limites de la normale dans tous les groupes et on n'a pas observé de différences entre les groupes en ce qui a trait au métabolisme du glucose. Les rapports font état d'une augmentation des concentrations de triglycérides reliée à la dose et d'une baisse des taux de cholestérol dans le groupe recevant la dose moyenne<sup>6</sup>.

Les résultats du test d'exploration fonctionnelle de la thyroïde étaient ceux auxquels on peut s'attendre avec l'emploi des contraceptifs oraux chez la femme. Les examens des urines n'ont pas révélé de différences entre les groupes, et les résultats des stéroïdes urinaires n'ont rien présenté de particulier.

Le poids des organes au terme de l'étude a augmenté en ce qui a trait au foie et à l'hypophyse et celui des ovaires a diminué.

Les constatations non néoplasiques notables sur le plan histologique ont consisté principalement en des modifications génito-urinaires et des fibroses myocardiques multifocales. À l'exception de différences minimales des ovaires sur le plan histopathologique, les observations faites chez les animaux recevant la dose faible étaient essentiellement comparables à celles faites chez les animaux témoins. Les observations faites dans les tissus des voies génitales et des tissus connexes chez les animaux recevant les doses moyenne et élevée étaient : atrophie ovarienne associée à l'absence de corps jaunes actifs et à la réduction occasionnelle du nombre de follicules en voie de maturation; degrés variés d'atrophie endométriale parfois reliée à la prolifération et/ou à la décidualisation du stroma endométrial; sécrétion accrue de glaire cervicale souvent associée à l'élongation villositaire et à une dilatation de la glande muqueuse; atrophie et métaplasie des cellules cylindriques de la muqueuse vaginale; atrophie occasionnelle de l'oviducte; hyperplasie lobulaire de certaines glandes mammaires et une hypertrophie reliée à la dose de la partie distale de l'hypophyse. Une fibrose myocardique multifocale a été observée chez les animaux de tous les groupes, y compris les animaux témoins, bien que la fréquence ait été légèrement plus élevée dans les groupes traités. Cette observation a été plus marquée chez quatre des sept animaux touchés dans le groupe recevant la forte dose. La portée de cette lésion est incertaine, étant donné qu'on la retrouve chez les animaux témoins et à cause de la fréquence bien connue de son apparition spontanée, notamment chez les animaux vieillissants.

Les néoplasies tissulaires autres que celles intéressant les voies génito-urinaires étaient peu nombreuses et ont toutes été considérées spontanées. Les néoplasies associées aux voies génito-urinaires étaient les suivantes :

<u>Néoplasme</u>	<u>Dose reçue</u>
Un adénocarcinome muco-épidermoïde du col	élevée <sup>a</sup>
Un léiomyome du vagin	élevée <sup>a</sup>
Un carcinome lobulaire <i>in situ</i> de la glande mammaire	élevée <sup>b</sup>
Un papillome de la glande mammaire	élevée <sup>b</sup>
Un adénome de la glande mammaire	élevée
Un papillome de la vessie	moyenne

a = Observation faite chez le même animal

b = Observation faite chez le même animal

Les tumeurs mentionnées chez le singe sont apparues une seule fois et intéressent habituellement différents organes. Chaque type de tumeur a été signalé dans la documentation médicale comme des tumeurs d'apparition spontanée. Il est difficile de faire une association étiologique définitive dans le cas de l'unique adénocarcinome cervical chez la guenon recevant la dose élevée. Cependant, en l'absence de tout antécédent de changement (dysplasie, carcinome *in situ*) chez l'ensemble des 47 autres singes traités, la survenue spontanée que l'on connaît (bien que rare chez le singe) tend à indiquer que cette tumeur serait d'origine spontanée.

## ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

Une étude sur la fertilité et le rendement reproducteur en général a été menée chez des rates Long-Evans afin d'évaluer les effets du norgestimate en association avec l'éthinylestradiol (dans un rapport de 5 à 1) administré à des doses de 0,120, de 0,0833, de 0,060, de 0,050 et de 0,030 mg/kg/j quant au taux de conception, au développement fœtal, à la parturition et à la lactation, ainsi qu'à la viabilité, à la croissance et au rendement reproducteur de la progéniture.

Le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol entraîne une suppression de la fertilité en fonction de la dose, une diminution de l'efficacité de l'implantation, une réduction de la taille des portées et une augmentation de la résorption des fœtus chez les femelles F<sub>0</sub> à toutes les doses. Une légère augmentation de la fréquence de la mortinatalité a été observée chez toutes les femelles traitées. De plus, on a observé une diminution du taux de survie néonatale aux doses de 0,060, de 0,0833 et de 0,120 mg/kg/j.

Des constatations semblables reliées à la dose ont été faites chez les femelles F<sub>1</sub>, mais à un degré moindre que les femelles de la génération F<sub>0</sub>. Une tendance vers une baisse de la fertilité, de l'implantation, de la taille des portées F<sub>2</sub>, et une augmentation des résorptions ont été notées dans tous les groupes. Des dystocies et un nombre accru de mortinatalités sont survenus à la dose de 0,060 mg/kg/j. Aux doses de 0,060 et de 0,0833 mg/kg/j, la survie de la progéniture a été réduite.

## TÉRATOLOGIE ET TOXICITÉ POUR LE FŒTUS

### Rats

Des rates Long-Evans ont reçu par voie orale du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol (dans un rapport de 5 à 1) à des doses de 0 (excipient), de 0,012, de 0,060 et de 0,300 mg/kg/j du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation. Une augmentation du nombre de cas de « côtes ondulées » a été observée chez les animaux recevant 0,060 (3 fœtus sur 159) et 0,300 mg/kg/j (9 fœtus sur 128), augmentation significative sur le plan statistique uniquement dans le groupe recevant la dose élevée si on la compare aux résultats obtenus chez les animaux témoins (1 fœtus sur 152). Une réduction de l'efficacité de l'implantation et une augmentation du nombre de résorptions ont également été notées dans le groupe recevant la dose élevée.

De plus, le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol dans un rapport de 5 à 1 a été administré par voie orale à des rates Long-Evans gravides du 15<sup>e</sup> jour de la gestation au 21<sup>e</sup> jour de la lactation à des doses de 0 (excipient), de 0,03, de 0,18, de 0,30 et de 0,060 mg/kg/j. Ces concentrations correspondent à environ 10, 60, 100 et 200 fois la dose proposée chez la femme. Dans la génération F<sub>0</sub>, on n'a pas observé d'effets indésirables notables sur la croissance maternelle, le comportement ou le rendement reproducteur. Toutefois, on a noté des signes d'insuffisance de la lactation dans le groupe recevant la dose élevée.

Dans la génération F<sub>1</sub>, la viabilité, la croissance et le rendement reproducteur n'ont pas été touchés dans le groupe recevant 0,03 mg/kg/j. Aux doses de 0,18, de 0,30 et de 0,60 mg/kg/j, on a observé une réduction de la fertilité des femelles en fonction de la dose. Les autres effets du médicament ont été limités au groupe recevant la dose élevée, qui a présenté une baisse importante de la viabilité de la progéniture entre la naissance et le moment du sevrage, et une

réduction du poids des petits au milieu de la période de lactation. On n'a observé d'effet important du médicament sur le développement de la génération F<sub>2</sub> à aucune des doses.

### Lapins

Des lapines New Zealand White ont reçu par voie orale, dans une suspension de carboxyméthylcellulose sodique à 0,5 %, des doses de norgestimate en association avec l'éthinylestradiol (dans un rapport de 5 à 1) à des concentrations de 0 (excipient), de 0,012, de 0,060 ou de 0,300 mg/kg/j du 7<sup>e</sup> au 19<sup>e</sup> jour de gestation. Le seul effet relié au médicament a été le taux élevé de résorption des fœtus, soit 100 % et 65,5 % respectivement, observé dans les groupes recevant les doses élevée et moyenne. Aucun changement tératogène lié au médicament n'a été observé chez les fœtus examinés.



## RÉFÉRENCES

1. Asherson RA, Cervera R, Font J. Multiorgan thrombotic disorders in systemic lupus erythematosus: a common link? *Lupus* 1992;1(4):199-203.
2. Kwaan HC, Soff GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997;34(2):81-9.
3. Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994;3(4):436-45.
4. Stewart CL, Tina LU. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Rev* 1993;14(6):218-24.
5. Koenigs KP, McPhedran P, Spiro HM. Thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1987;9(6):627-31.
6. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sickle Cell Disease. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 243-6.
7. Adams HP, Biller J. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1996. p. 1014-9.
8. Carlone JP, Keen PD. Oral contraceptive use in women with chronic medical conditions. *Nurse Pract* 1989;14(9):9-10, 12-13, 16.
9. Gross U, Honcamp M, Daume E, Frank M, Dusterberg B, Doss MO. Hormonal oral contraceptives, urinary porphyrin excretion and porphyrias. *Horm Metab Res* 1995;27(8):379-83.
10. Petri M, Robinson C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(5):797-803.
11. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Hemolytic uremic syndrome. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 211-8.
12. Galimberti D. Chorea induced by the use of oral contraceptives. Report of a case and review of the literature. *Ital J Neurol Sci* 1987;8(4):383-6.
13. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sydenham's chorea. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 415-9.
14. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Herpes gestationis. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 367-70.

15. Morgan JK. Herpes gestationis influenced by an oral contraceptive. *Br J Dermatol* 1968;80(7):456-8.
16. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Otosclerosis. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 387-91.
17. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1994;140(3):268-78.
18. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37(5):668-73.
19. Logan RF, Kay CR. Oral contraception, smoking and inflammatory bowel disease--findings in the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. *Int J Epidemiol* 1989;18(1):105-7.
20. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray R, Hsu J-P, Vessey MP. General summary of findings; general conclusions; implications. In: The Walnut Creek Contraceptive Drug Study: a prospective study of the side effects of oral contraceptives. Volume III: An interim report: a comparison of disease occurrence leading to hospitalization or death in users and nonusers of oral contraceptives. NIH Publication No. 81-564. Bethesda (MD): US Department of Health, Education, and Welfare, Center for Population Research; 1981. p. 211-38.
21. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of oral contraceptive use on reoperation following surgery for Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992;37(9):1377-82.
22. Vessey M, Jewell D, Smith A, Yeates D, McPherson K. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292(6528):1101-3.
23. EMEA. CPMP Public assessment report: combined oral contraceptives and venous thromboembolism. London: EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP); 2001 Sep 28. Report No.: EMEA/CPMP/2201/01/en Final.
24. Binkley KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(3):546-50.
25. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114(4):294-8.
26. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161(20):2417-29.
27. Wali M, Aymes A. Review of Urticaria and Angioedema Observed with Post-marketing Use of Norgestimate/Ethinyl Estradiol Tablets. 4 April 2006
28. Francis, W.G. and Dalzeil, D., Accidental Ingestion of Oral Contraceptives by Children. *Canadian Med. Assoc. J.* 92: 191 (1965).
29. Helton, E.D. and Goldzieher, J.W., The Pharmacokinetics of Ethinyl Estrogens. *A Review. Contraception* 15 (3): 255-284 (1977).

30. Alton, K.B., Hetyei, N.S., Shaw, C. and Patrick, J.E., Biotransformation of Norgestimate in Women. *Contraception* 29 (1): 19-29 (1984).
31. Aldercreutz, H., Martin, F., Jarvenpaa, P. and Fotisis, T., Steroid Absorption and Enterohepatic Recycling. *Contraception* 20 (3): 201-223 (1979).
32. Hatcher R, Stewart F, Trussell J, Kowal D, Guest F, Stewart GK, Cates W. (1998). *Contraceptive Technology* 17th Rev. Ed. New York NY: Ardent Media Inc. p. 413-424.

### **AUTRE DOCUMENTATION PERTINENTE**

1. Bingel AS et Benoit PS. Oral Contraceptives: Therapeutics versus Adverse Reactions, with an Outlook for the Future I. *J Pharm Sci* 1973;62:179-200.
2. Bingel AS et Benoit PS. Oral Contraceptives: Therapeutics versus Adverse Reactions, with an Outlook for the Future II. *J Pharm Sci* 1973;62:349-362.
3. Boston Collaborative Drug Surveillance Programme: Oral Contraceptives and Venous Thromboembolic Disease, Surgically Confirmed Gallbladder Disease, and Breast Tumors. *Lancet* 1973;1:1399-1404.
4. Chobanian *et al.* Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
5. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women: Oral Contraception and Increased Risk of Cerebral Ischemia or Thrombosis. *N Engl J Med* 288(17):871-878, 1973.
6. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women: Oral Contraceptives and Stroke in Young Women. Associated Risk Factors. *JAMA* 1975;231(7):718-722.
7. Committee on the Safety of Medicines: Carcinogenicity Tests of Oral Contraceptives. Her Majesty's Stationery Office, Londres, 1972.
8. Fairweather FA. Toxicological Requirements of Oral Contraceptives. *J Reprod Fertil* 1968;(Suppl. 5), 47-49.
9. Greene GR et Sartwell PE. Oral Contraceptive Use in Patients with Thromboembolism Following Surgery, Trauma, or Infection. *Am J Pub Health* 1972;62(5):680-685.
10. Guillebaud J. *Contraception: Your questions answered*. 3rd ed. Édimbourg, R.-U. : Churchill Livingstone. 1999:97-110, 124-136, 157-171, 216-222, 226-231, 234-254.

11. Inman WHW et Vessey MP. Investigation of Deaths from Pulmonary, Coronary and Cerebral Thrombosis and Embolism in Women of Child-Bearing Age. *Brit Med J* 1968;2:193-199.
12. Kannel WB, Castelli WP et Gordon T. Cholesterol in the Production of Atherosclerotic Disease. New Perspectives Based on the Framingham study. *Am Intern Med* 1979;90:85-91.
13. McEvoy GK *et al.* (réd.). AHFS Drug Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2000.
14. Nora James J et Nora Audrey H. Birth Defects and Oral Contraceptives. *Lancet* 1973;1:941-942.
15. Pearl R. Contraception and Fertility in 2000 Women. *Hum Biol* 1932;4:363-407.
16. Potter RG. Application of Life Table Techniques to Measurement of Contraceptive Effectiveness. *Demography* 1966;3:297-304.
17. Royal College of General Practitioners: Oral Contraception and Thromboembolic Disease. *J Coll Gen Pract* 1967;13:267-279.
18. Sartwell PE, Masi AT, Arthes FG, Green GR et Smith HE. Thromboembolism and Oral Contraceptives: An Epidemiologic Case-Control Study. *Am J Epidemiol* 1969;90:365-380.
19. Spellacy WN, Wynn V. Progestogens and the Cardiovascular System: *Am J Obstet Gynecol* 1982;142(B, Part 2):717-816.
20. Vessey MP et Doll R. Investigation of Relation between Use of Oral Contraceptives and Thromboembolic Disease. A Further Report. *Brit Med J* 1969;2:651-657.
21. Royal College of General Practitioners: Oral Contraceptives and Health. 1-100, Pitman, Londres, 1974.
22. The Medical Letter: Oral Contraceptives and the Risk of Cardiovascular Disease. 25 (Numéro 640):69-70.
23. Vandembroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM *et al.* Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1527-35.
24. Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GD *et al.* Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thromb Haemost* 2005;94:17-25.

25. Zhang H, Cui D, Wang B, Han YH, Balimane P, Yang Z, Sinz M, Rodrigues AD. Pharmacokinetic drug interactions involving 17 $\alpha$ -ethinylestradiol. A new look to an old drug. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(2):133-157.
26. Drugs Directorate Guidelines. Directions for Use of Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives. 1994
27. Rossner, S., Frankman, O. and Marsk, L., Effects of Various Low Dose Contraceptive Pills On Serum Lipoproteins, in Proceedings of Lipoprotein Metabolism and Endocrine Regulation, Workshop, Development in Endocrinology, Vol. 4, L.W. Hessel, H.M.J. Krans, (ed.), pp. 91-98, Elsevier/North Holland Biomedical Press, New York, 1979.
28. Tyrer L. (1994). Fertility Control 2nd Ed. Pearl River NY: Parthenon Publishing. Oral Contraceptive practice. p. 97-113.
29. World Health Organization: Improving access to quality care in family planning: Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2nd Ed. Geneva, Switzerland. 2000. p. 2-10.
30. Guillebaud J. (1999). Contraception: Your Questions Answered. 3rd Edition. Edinburg, UK: Churchill Livingstone. p. 234-254.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### Pr CYCLEN®

Comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol

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

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

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

- prévention de la grossesse

##### Les effets de ce médicament :

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

Les contraceptifs oraux agissent de deux façons :

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

##### Efficacité des contraceptifs oraux :

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

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

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

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

##### Autres moyens de prévenir la grossesse :

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

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

##### Taux de grossesses par année pour 100 femmes :

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

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

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

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

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

**Ne pas utiliser CYCLEN®** si vous présentez ou avez présenté l'une des affections mentionnées ci-dessous ou si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes :

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

**Les ingrédients médicinaux sont :**

le norgestimate et l'éthinylestradiol.

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

**Comprimés BLEUS :** laque d'aluminium au FD&C bleu n° 2, cire de carnauba, croscarmellose sodique, hypromellose, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, polysorbate 80, eau purifiée et dioxyde de titane.

**Comprimés VERTS :** laque d'aluminium au FD&C bleu n° 2, oxyde de fer, lactose, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, amidon de maïs pré-gélatinisé, eau purifiée, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

**Les formes posologiques sont :**

Les comprimés CYCLEN® (norgestimate et éthinylestradiol) sont disponibles pour un régime de 21 jours et un régime de 28 jours.

La plaquette DISCRET de 21 jours contient : 21 comprimés BLEUS renfermant chacun 0,25 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol.

La plaquette DISCRET de 28 jours contient : 21 comprimés BLEUS renfermant chacun 0,25 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol, et 7 comprimés VERTS renfermant des ingrédients inactifs.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

**La cigarette augmente le risque d'effets secondaires graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge, et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux âgées de plus de 35 ans et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les femmes âgées de plus de 35 ans qui fument ne doivent pas utiliser les contraceptifs oraux combinés, y compris CYCLEN®.**

**Les pilules anticonceptionnelles NE PROTÈGENT PAS contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/sida.**

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

**Ne pas utiliser CYCLEN® si vous prenez de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir, avec ou sans dasabuvir pour le traitement de l'hépatite C. L'utilisation de ces médicaments en même temps que CYCLEN® peut entraîner des problèmes au foie, notamment une augmentation du taux d'ALAT, une enzyme du foie. Consulter votre médecin ou votre pharmacien pour savoir comment reprendre CYCLEN® après avoir fini votre traitement contre l'hépatite C (voir AU SUJET DE CE MÉDICAMENT – **Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament**).**

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

**AVANT d'utiliser CYCLEN<sup>®</sup>, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous êtes touchée par l'une des situations suivantes :**

- antécédents d'affections du sein (masse dans les seins) ou antécédents familiaux de cancer du sein
- diabète
- hypertension
- taux anormal de lipides dans le sang (cholestérol ou triglycérides élevés)
- surpoids important
- tabagisme
- migraines
- maladie cardiaque ou rénale
- épilepsie
- dépression
- fibromes utérins
- port de verres de contact
- grossesse ou allaitement
- lupus érythémateux systémique
- affection intestinale inflammatoire telle que maladie de Crohn ou colite ulcéreuse
- syndrome hémolytique et urémique
- drépanocytose
- troubles des valvules du cœur et/ou rythme cardiaque irrégulier
- œdème angioneurotique héréditaire ou antécédents d'enflure au niveau d'autres parties du corps telles que les mains, les pieds, le visage ou les voies aériennes
- affection de la vésicule biliaire ou du pancréas
- antécédents de jaunisse (c.-à-d. jaunissement de la peau et des yeux) ou d'autres affections du foie
- chloasmas ou antécédents de chloasmas (plaques jaune-brunâtres sur votre peau, tâches de pigmentation pendant la grossesse, en particulier sur le visage). Si cela se produit, évitez le soleil et les rayons UV.

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

CYCLEN<sup>®</sup> **NE DOIT PAS** être utilisé avant la ménarche (vos premières règles) ou chez les femmes ménopausées.

Si vous voyez un autre médecin, informez-le que vous utilisez CYCLEN<sup>®</sup>.

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

Dites également à votre médecin si une intervention chirurgicale **MAJEURE** est programmée pour vous.

Vous devez consulter votre médecin concernant l'arrêt de CYCLEN<sup>®</sup> quatre semaines avant l'intervention chirurgicale et une période de non-utilisation d'une certaine durée après l'intervention chirurgicale ou pendant le repos au lit.

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

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

### **RISQUES ASSOCIÉS À CYCLEN<sup>®</sup>**

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

Les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux comme CYCLEN<sup>®</sup> présentent une incidence supérieure de caillots de sang par rapport aux femmes qui ne le prennent pas. Les caillots sanguins constituent l'effet secondaire grave le plus courant des contraceptifs oraux. Le risque de caillot de sang chez une femme est particulièrement élevé durant la première année d'utilisation d'un premier contraceptif hormonal ou lors de la réinstauration du même, ou d'un différent contraceptif hormonal après une pause de 4 semaines ou plus.

Les caillots de sang peuvent se produire dans plusieurs parties du corps. Soyez vigilante concernant les symptômes et les signes d'effets secondaires graves suivants. Appelez immédiatement votre médecin si l'un d'entre eux survient :

- douleur thoracique aiguë, crachats sanglants ou manque soudain de souffle. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans les poumons.



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

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

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

## 2. Cancer du sein

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

Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux peuvent courir un risque plus élevé d'avoir un cancer du sein avant la ménopause, laquelle survient vers l'âge de 50 ans. Ces femmes peuvent être des utilisatrices de longue date des contraceptifs oraux (plus de huit ans) ou des femmes qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'utilisation de contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Un diagnostic précoce peut toutefois réduire l'effet du cancer du sein sur l'espérance de vie d'une femme. Les risques potentiels liés aux contraceptifs oraux semblent être faibles; cependant, il est recommandé pour toutes les femmes de se faire examiner les seins par un médecin tous les ans.

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

## 3. Cancer du col de l'utérus

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

On croit que l'infection chronique par le virus du papillome humain (VPH) constitue le facteur de risque le plus important associé au cancer du col de l'utérus. Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux combinés (COC) comme CYCLEN<sup>®</sup>, pendant une longue période de temps peuvent être exposés à un risque de cancer du col de l'utérus, légèrement plus élevé. Cette constatation pourrait ne pas être attribuable à la pilule en elle-même, mais pourrait être lié au comportement sexuel et à d'autres facteurs.

## 4. Affections de la vésicule biliaire

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

## 5. Tumeurs du foie

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

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

## 6. Utilisation durant une grossesse

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

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

Votre médecin vous conseillera sur le moment approprié pour la reprise de CYCLEN<sup>®</sup> après une naissance, une fausse couche ou un avortement thérapeutique.

## 8. Grossesse après l'arrêt de CYCLEN<sup>®</sup>

Vous serez menstruée lorsque vous cesserez de prendre CYCLEN<sup>®</sup>. Vous devriez retarder la grossesse jusqu'à la prochaine menstruation, quatre à six semaines plus tard.

Demandez conseil à votre médecin sur les autres méthodes de contraception que vous pourriez utiliser pendant cette période.

### 9. Utilisation pendant l'allaitement

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

### Les médicaments qui peuvent interagir avec CYCLEN® incluent :

- des médicaments utilisés contre l'épilepsie (p. ex. primidone, phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, lamotrigine, oxcarbazépine, topiramate, rufinamide)
- des médicaments utilisés contre la tuberculose (p. ex. rifampicine et rifabutine)
- des antibiotiques (p. ex. pénicillines, tétracyclines) pour les maladies infectieuses
- le (fos)aprépitant (utilisé contre les nausées)
- la sélégiline (utilisée contre la maladie de Parkinson)
- la tizanidine (utilisée contre la sclérose en plaques)
- des médicaments utilisés contre le VIH/sida (p. ex. atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir, étravirine, névirapine) ou des médicaments d'association contre le VIH/sida contenant du cobicistat
- le bocéprévir et le télaprévir (utilisés dans le traitement de l'hépatite C)
- l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (utilisés dans le traitement de l'hépatite C)
- l'acide salicylique
- le bosentan (utilisé contre l'hypertension pulmonaire, qui correspond à une pression sanguine élevée dans les vaisseaux sanguins situés entre le cœur et les poumons)
- la théophylline (utilisée contre l'asthme)
- des stimulants (p. ex. modafinil)
- des médicaments diminuant les lipides (p. ex. atorvastatine, rosuvastatine)
- le colésévélam
- la cyclosporine (un médicament immunosuppresseur qui prévient les rejets de greffe après une transplantation)
- l'oméprazole (utilisé contre les lésions gastriques et les brûlures d'estomac)
- des antifongiques (p. ex. griséofulvine, voriconazole, itraconazole, fluconazole, kétoconazole)
- des remèdes à base de millepertuis commun (utilisés principalement pour le traitement des humeurs dépressives)
- des hypotenseurs (pour traiter la tension artérielle élevée)
- des médicaments antidiabétiques et l'insuline (pour le diabète)
- la prednisone, la prednisolone
- des sédatifs et des hypnotiques (p. ex. benzodiazépines, barbituriques, hydrate de chloral, glutéthimide, méprobamate, témazépam)
- des analgésiques (mépéridine, morphine, acétaminophène)
- des antidépresseurs (p. ex. clomipramine)
- certains suppléments nutritionnels (p. ex. vitamine B<sub>12</sub>, vitamine C, acide folique)
- des antiacides (utiliser deux heures avant ou après la prise de CYCLEN®)
- le jus de pamplemousse

CYCLEN® pourrait aussi modifier l'action d'autres médicaments.

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

*Cette liste d'interactions médicamenteuses possibles avec CYCLEN® n'est pas complète. Veuillez prendre contact avec votre médecin pour obtenir plus de renseignements sur les interactions médicamenteuses.*

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### COMMENT PRENDRE CYCLEN® :

#### 1. LISEZ CES INSTRUCTIONS

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

#### 2. REGARDEZ VOTRE DISTRIBUTEUR DE PILULES pour voir s'il contient 21 ou 28 pilules :

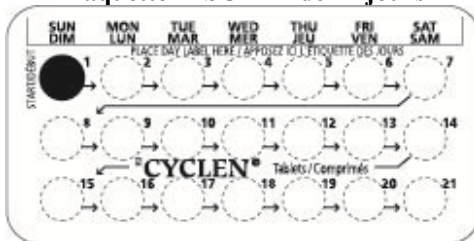
- DISTRIBUTEUR DE 21 PILULES : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines, puis aucune pilule à prendre pendant une semaine

OU

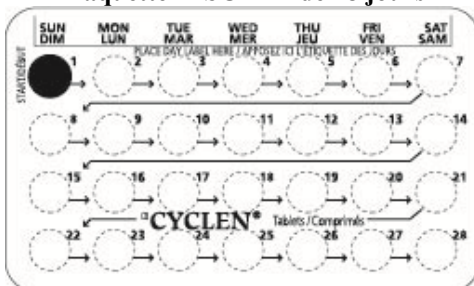
- DISTRIBUTEUR DE 28 PILULES : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et sept pilules inactives (sans hormones), pour ne pas perdre l'habitude, à prendre chaque jour pendant une semaine.

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

#### Plaquette DISCRET de 21 jours



#### Plaquette DISCRET de 28 jours



3. Il pourrait être préférable d'utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) pendant les sept premiers jours du premier cycle d'utilisation de la pilule. Il s'agit là d'une méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos pilules, le temps de vous y habituer.

4. En cas de traitement médical quelconque, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux.

5. **DE NOMBREUSES FEMMES ONT DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU DES TACHETURES OU ONT LA NAUSÉE AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS.** Si vous vous sentez malade, n'arrêtez pas de prendre la pilule; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. S'il n'y a pas d'amélioration, consultez votre médecin ou votre clinique.

6. **LE FAIT D'OMETTRE DE PRENDRE VOTRE PILULE PEUT ÉGALEMENT CAUSER DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU TACHETURES,** même si vous prenez les pilules manquantes par la suite. Vous pouvez également avoir un peu la nausée les jours où vous prenez deux pilules pour rattraper les pilules omises.

7. **SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE VOS PILULES, À QUELQUE MOMENT QUE CE SOIT, VOUS POUVEZ DEVENIR ENCEINTE. VOUS COUREZ LE PLUS GRAND RISQUE DE DEVENIR ENCEINTE :**

- lorsque vous commencez un distributeur en retard;
- lorsque vous omettez de prendre des pilules au début ou à la toute fin du distributeur.

8. **ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR SOUS LA MAIN :**

- **UNE MÉTHODE DE CONTRACEPTION AUXILIAIRE** (comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous omettez de prendre vos pilules; et
- **UN AUTRE DISTRIBUTEUR PLEIN.**

9. **SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU LA DIARRHÉE OU SI VOUS PRENEZ CERTAINS MÉDICAMENTS,** notamment des antibiotiques, vos pilules pourraient ne pas être aussi efficaces qu'elles devraient l'être. Utilisez une méthode auxiliaire, comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou votre clinique.

10. **SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE,** discutez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

- 11. IL N'EST PAS NÉCESSAIRE D'ARRÊTER DE PRENDRE DES PILULES ANTICONCEPTIONNELLES POUR SE DONNER UNE PÉRIODE DE REPOS.**
- 12. SI VOUS NE TROUVEZ PAS ICI LA RÉPONSE À VOS QUESTIONS, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.**

**QUAND COMMENCER LE PREMIER DISTRIBUTEUR DE PILULES**

**LISEZ CES INSTRUCTIONS :**

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

Décidez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, du meilleur jour pour commencer votre premier distributeur de pilules. Le distributeur peut être du type à 21 jours ou à 28 jours.

**MODE D'EMPLOI DES DISTRIBUTEURS DE 21 JOURS ET DE 28 JOURS**

**1. LE PREMIER JOUR DE VOTRE**

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

**2. SI VOUS UTILISEZ :**

**Le distributeur de 21 JOURS :**

Avec ce type de distributeur, vous prenez la pilule pendant 21 jours et vous n'en prenez pas pendant sept jours. Vous ne devez pas passer plus de sept jours de suite sans prendre de pilule.

Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 21 jours. **ENSUITE, NE PRENEZ PAS DE PILULE PENDANT SEPT JOURS.** Commencez un nouveau distributeur le huitième jour. Vous allez probablement être menstruée pendant les sept jours où vous ne prenez pas la pilule. (Cette menstruation peut être plus légère et de plus courte durée que vos menstruations habituelles.)

**Le distributeur de 28 JOURS :**

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

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

**MODE D'EMPLOI DES PLAQUETTES DISCRET DE 21 JOURS ET DE 28 JOURS. SUIVEZ CE MODE D'EMPLOI ATTENTIVEMENT :**

1. **Début jour 1** : Sur la plaquette DISCRET, apposez l'étiquette de jours qui commence par le jour 1 de votre cycle menstruel (le jour 1 est la première journée de votre menstruation). Par exemple, si la première journée de votre menstruation est un mardi, apposez l'étiquette qui commence par **MAR** à l'endroit prévu.

**OU**

**Début jour 5** : Sur la plaquette DISCRET, apposez l'étiquette de jours qui commence par le jour qui représente le cinquième jour suivant le début de votre menstruation. (Comptez 5 jours, y compris la première journée de votre menstruation). Par exemple, si la première journée de votre menstruation est un samedi, apposez l'étiquette de jours qui commence par **MER** à l'endroit prévu.

**OU**

**Début le dimanche** : Aucune étiquette de jours n'est nécessaire. La plaquette DISCRET est imprimée pour commencer un dimanche (le premier dimanche **qui suit** le début de votre menstruation; si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules **ce jour-là**).

2. Apposez l'étiquette de jours là où vous lisez « Apposez ici l'étiquette des jours ». Le fait d'avoir l'étiquette affichant les jours de la semaine apposée sur la plaquette DISCRET vous rappellera qu'il faut prendre votre pilule tous les jours.
3. Pour commencer à prendre les pilules, prenez celle qui se trouve dans le cercle rouge (là où vous lisez le mot DÉBUT). Cette pilule devrait correspondre à la journée de la semaine à laquelle vous prenez votre première pilule. Pour retirer la pilule, poussez-la à travers le fond de la plaquette DISCRET.

4. Le jour suivant, prenez la prochaine pilule de la même rangée, toujours en avançant de gauche à droite (→). Chaque rangée commence toujours le même jour de la semaine.

### QUE FAIRE DURANT LE MOIS

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

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

#### 2. LORSQUE VOUS AVEZ TERMINÉ UN DISTRIBUTEUR

- **21 PILULES**  
ATTENDEZ SEPT JOURS avant d'en commencer un autre. Vous aurez votre menstruation durant cette semaine-là.
- **28 PILULES**  
Commencez le nouveau distributeur **LE JOUR SUIVANT**. Prenez une pilule tous les jours. Ne sautez pas de journée entre les deux distributeurs.

#### Surdose :

Les symptômes de surdosage peuvent inclure des nausées, des vomissements et un saignement vaginal. L'information recueillie à partir des cas d'ingestion accidentelle de contraceptifs oraux par un enfant ne met en évidence aucun effet grave.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

#### QUE FAIRE SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE DES PILULES

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

DÉBUT UN DIMANCHE	DÉBUT UN AUTRE JOUR
<b>OMISSION D'UNE PILULE</b>	<b>OMISSION D'UNE PILULE</b>
Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.	Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.
<b>OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE</b>	<b>OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE</b>
<p><b>Deux premières semaines</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant.</li> <li>2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission.</li> </ol> <p><b>Troisième semaine</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche.</li> <li>2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission.</li> <li>4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</b></p>	<p><b>Deux premières semaines</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant.</li> <li>2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission.</li> </ol> <p><b>Troisième semaine</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.</li> <li>2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission.</li> <li>3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</b></p>
<b>OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE</b>	<b>OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE</b>

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

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

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

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

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

#### **AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES CONTRACEPTIFS ORAUX**

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

- Les contraceptifs oraux combinés (œstroprogestatifs) réduisent l'incidence du cancer de l'utérus et du cancer de l'ovaire.

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

#### **PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

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

Il peut s'agir d'une sensibilité des seins, de nausées ou de vomissements. Certaines peuvent perdre du poids, d'autres en prendre. Beaucoup de ces effets étaient observés avec les contraceptifs oraux combinés à forte dose. Ils sont maintenant moins fréquents avec les contraceptifs oraux à faible dose prescrits aujourd'hui.

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

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

- difficulté à porter des verres de contact
- irritations ou infections vaginales
- modification de la pigmentation de la peau (pouvant devenir permanente)
- infection ou inflammation des voies urinaires

- infections des voies respiratoires supérieures (rhume, bronchite, nez qui coule ou congestion nasale, mal de gorge, etc.)
- maux de tête intenses
- insomnie
- aménorrhée (absence de menstruation ou saignements intermenstruels)
- symptômes ressemblant à la grippe
- allergie, fatigue, fièvre ou éruption cutanée
- diarrhée, flatulence
- caillots sanguins dans une veine – cela peut entraîner le blocage de vaisseaux sanguins dans le foie, causant un élargissement du foie, de la douleur et une enflure provenant de l'accumulation de liquide autour de l'intestin (syndrome de Budd-Chiari)

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

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

Symptômes/effets		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu fréquents	Douleur abdominale, nausées, vomissements ou masse dans l'abdomen		✓	
	Masse dans un sein		✓	
	Douleur en étai ou pesanteur dans la poitrine			✓
	Douleur ou enflure dans une jambe			✓
	Humeur triste persistante			✓
	Douleur thoracique aiguë, crachats sanglants ou manque soudain de souffle			✓
	Perte soudaine de la vue, partielle ou complète ou vision double			✓

	Mal de tête intense et soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissements, évanouissements, perturbation de la vision ou de la parole, faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe			✓
	Saignement vaginal inattendu		✓	
	Enflure inhabituelle des membres		✓	
	Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			✓
Très rares	Réaction allergique sévère pouvant se manifester par une enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, pouvant causer des difficultés à avaler ou à respirer.			✓

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'utilisation du contraceptif CYCLEN<sup>®</sup>, veuillez prendre contact avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

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

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables)) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

**REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.**

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

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), sur le site Web du fabricant ([www.janssen.com/canada](http://www.janssen.com/canada)) ou en contactant le fabricant, Janssen Inc., au : 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.

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

Dernière révision : mars 2020

Marques de commerce utilisées sous licence.