

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**PrOVIMA<sup>MD</sup> 21 et PrOVIMA<sup>MD</sup> 28**

Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol  
USP

Comprimés renfermant 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg  
d'éthinylœstradiol

Contraceptif oral

**APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION :  
14 juillet 2021**

**Numéro de contrôle : 249207**

## 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 .....	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	29
SURDOSAGE .....	33
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	33
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	35
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	35
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	35
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>37</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	37
ESSAIS CLINIQUES .....	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	41
MICROBIOLOGIE .....	43
TOXICOLOGIE .....	43
RÉFÉRENCES .....	50
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS À L’UTILISATRICE .....</b>	<b>54</b>

## PrOVIMA<sup>MD</sup> 21 et PrOVIMA<sup>MD</sup> 28

Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol, USP

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicamenteux
Orale	Comprimés, 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylœstradiol	<p>OVIMA 21: de l'amidon de maïs, de la crospovidone, du lactose monohydraté, de la povidone, et du stéarate de magnésium.</p> <p>Les comprimés inactifs OVIMA 28 : de l'amidon de maïs, de la crospovidone, du lactose anhydre, de la laque rouge no 3 FD&amp;C, de la povidone et du stéarate de magnésium.</p>

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les comprimés OVIMA<sup>MD</sup> sont indiqués pour la prévention de la grossesse.

##### Personnes âgées (> 65 ans) :

OVIMA<sup>MD</sup> n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

##### Enfants :

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de 150 mcg de lévonorgestrel et de 30 mcg d'éthinylœstradiol ont été établies chez les femmes en âge de procréer. L'emploi de ce produit avant les premières règles n'est pas indiqué.

#### CONTRE-INDICATIONS

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

- Présence ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques
- Présence ou antécédents de troubles cérébrovasculaires
- Présence ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie
- Présence ou antécédents de thrombose veineuse profonde

- Présence ou antécédents de valvulopathie ou de dysrythmie thrombogène
- Thrombophilie héréditaire ou acquise
- Présence ou antécédents de migraines accompagnées de symptômes neurologiques en foyer, et notamment d'aura
- Hépatopathie évolutive ou résultats anormaux aux épreuves de fonctionnement hépatique
- Présence ou antécédents de tumeur hépatique bénigne ou maligne
- Cancer du sein avéré ou présumé
- Néoplasie estrogénodépendante avérée ou présumée
- Saignement vaginal anormal d'étiologie inconnue
- Ictère stéroïdo-dépendant, ictère cholestatique ou antécédents d'ictère gestationnel
- Toute lésion oculaire découlant d'une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel
- Grossesse confirmée ou présumée
- Hypersensibilité à l'un ou l'autre des composants d'OVIMA<sup>MD</sup>. Pour obtenir une liste complète, voir la section **FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**
- Diabète accompagné d'angiopathie
- Hypertension non maîtrisée
- Épisode actuel ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie grave
- Traitement de l'hépatite C par une association d'anti-VHC (virus de l'hépatite C) composée de l'ombitasvir, du paritaprévir, du ritonavir et du dasabuvir, avec ou sans ribavirine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

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

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

### **Généralités**

Quelle que soit l'association estroprogestative, la préparation prescrite doit contenir la plus faible quantité d'œstrogène et de progestatif qui soit compatible avec un faible taux d'échec et les besoins particuliers de la patiente. Les nouvelles utilisatrices de contraceptifs oraux combinés devraient commencer par des préparations contenant moins de 50 mcg d'œstrogène.

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

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

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

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

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

#### **Cancer du sein**

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a indiqué la présence d'une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein diagnostiqué chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux combinés comparativement à celles qui n'en ont jamais utilisé. Cette augmentation s'atténue graduellement au cours des 10 années suivant l'arrêt de l'utilisation du contraceptif oral combiné. Ces études ne fournissent pas de preuve de relation de cause à effet. Le modèle observé de l'augmentation du risque de diagnostic de cancer du sein peut être attribuable à un dépistage plus précoce de ce cancer chez les utilisatrices de contraceptifs oraux

combinés, aux effets biologiques de ceux-ci, ou à ces deux facteurs réunis. Puisque le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre accru de diagnostics parmi les utilisatrices récentes ou actuelles de contraceptifs oraux combinés est faible par rapport au risque de cancer du sein au cours de la vie. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes ayant déjà pris des contraceptifs oraux ont tendance à être moins avancés sur le plan clinique que ceux détectés chez les femmes n'ayant jamais pris de contraceptifs oraux.

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

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

### **Cancer du col utérin**

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

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

### **Carcinomes hépatocellulaires**

OVIMA<sup>MD</sup> est contre-indiqué en présence ou en cas d'antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes.

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

Pour des données animales, voir PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, TOXICOLOGIE, Toxicité chronique.

## **Appareil cardiovasculaire**

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

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

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

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

### **Hypertension**

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

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

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

## **Système endocrinien et métabolisme**

### **Diabète**

Des cas d'intolérance au glucose ont été rapportés parmi les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés. Les préparations à faible dose n'exercent qu'un effet minime sur le métabolisme du glucose. Les diabétiques ou les femmes ayant des antécédents familiaux de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pour déceler toute altération du métabolisme des glucides. Les femmes diabétiques, prédisposées au diabète ou présentant une intolérance au glucose

doivent faire l'objet d'une étroite surveillance si elles prennent un contraceptif oral combiné. Les jeunes diabétiques dont la maladie est récente et bien maîtrisée, et qui ne présentent pas d'hypertension ni de manifestations d'atteinte vasculaire, comme des modifications du fond d'œil, doivent être examinées plus fréquemment lorsqu'elles utilisent des contraceptifs oraux.

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

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

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

### **Appareil digestif**

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

### **Absorption**

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

### **Appareil génito-urinaire**

#### **Saignements vaginaux**

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

#### **Fibromes**

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

### **Hématologie**

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

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

### **Thrombose ou thromboembolie veineuses**

Selon les résultats d'études épidémiologiques, l'incidence de thromboembolie veineuse chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux renfermant une faible dose d'œstrogène (moins de <50 mcg d'éthinylœstradiol) est de 20 à 40 cas par 100,000 années-femmes; le risque évalué varie en fonction du progestatif. Cette incidence est comparable à celle que l'on observe chez les femmes qui n'ont jamais utilisé de contraceptifs oraux, soit 5 à 10 cas par 100,000 années-femmes.

Les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés s'exposent à un risque accru de thromboembolie veineuse comparativement aux femmes qui n'en utilisent pas. On a signalé des cas de thrombose veineuse profonde, de thrombophlébite, d'embolie pulmonaire et de thrombose mésentérique. L'augmentation du risque est plus forte au cours de la première année d'utilisation d'un contraceptif oral combiné. Ce risque demeure toutefois inférieur à celui qui est associé à la grossesse, ce dernier étant évalué à 60 cas par 100,000 années-femmes. La thromboembolie veineuse est mortelle dans 1 à 2 % des cas.

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

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

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

### **Thrombose et thromboembolie artérielles**

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

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

oraux combinés à ces femmes.

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

#### **Fonctionnement hépatique**

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

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

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

#### **Hépatite C**

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

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

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

#### **Ictère**

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

L'apparition d'un prurit généralisé intense ou d'un ictère commande l'interruption des

contraceptifs oraux jusqu'à ce que le trouble ait disparu.

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

### **Nodules hépatiques**

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

### **Fonctionnement pancréatique**

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

### **Système immunitaire**

#### *Œdème angioneurotique*

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

### **Système nerveux**

#### **Migraines et céphalées**

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

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

### **Yeux**

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

On a signalé des cas de thrombose des vaisseaux rétiniens pouvant entraîner une perte partielle ou complète de la vue chez des utilisatrices de contraceptifs oraux. En présence de signes ou de

symptômes tels que changements de la vue, début de proptose ou de diplopie, œdème papillaire ou lésions des vaisseaux rétiens, il y a lieu d'interrompre les contraceptifs oraux et de chercher immédiatement la cause du trouble.

### **Considérations périopératoires**

#### **Complications thromboemboliques postchirurgicales**

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

### **Santé mentale**

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

### **Fonctionnement rénal**

#### **Rétention aqueuse**

Les contraceptifs hormonaux peuvent provoquer une certaine rétention aqueuse.

### **Fonctionnement sexuel et reproduction**

#### **Retour à la fécondité**

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

#### **Saignements vaginaux**

Des épisodes de métrorragie ou de microrragie peuvent survenir lors de la prise de contraceptifs oraux combinés, en particulier durant les trois premiers mois du traitement. Si les saignements persistent ou réapparaissent, on doit envisager les causes non hormonales et prendre les mesures diagnostiques nécessaires pour écarter la possibilité de grossesse, d'infection, de tumeur maligne

ou de toute autre affection. Il faut rechercher la cause des saignements vaginaux irréguliers et persistants afin d'exclure une affection sous-jacente. Lorsque toute possibilité d'affection sous-jacente a été éliminée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancer du col utérin), l'utilisation du contraceptif oral de façon continue ou le changement pour une autre préparation pourrait résoudre le problème.

### **Aménorrhée**

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

Les femmes ayant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou d'irrégularité menstruelle peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après un traitement estroprogestatif.

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

### **Réduction de l'efficacité**

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

### **Peau**

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

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

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

### **Femmes qui allaitent**

On sait que les constituants hormonaux des contraceptifs oraux passent dans le lait maternel et peuvent en réduire la quantité et la qualité. Des études dont les résultats ont été publiés indiquent qu'au cours de la lactation, 0.1 % de la dose quotidienne de lévonorgestrel prise par la mère, ainsi que 0.02 % de la dose quotidienne d'éthinylœstradiol, peuvent passer dans le lait ingéré par le nourrisson.

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

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

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de 150 mcg de lévonorgestrel et de 30 mcg d'éthinylœstradiol ont été établies chez les femmes en âge de procréer. L'emploi de ce produit avant les premières règles n'est pas indiqué.

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

OVIMA<sup>MD</sup> n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

## **Surveillance et analyses de laboratoire**

### **Examen physique et suivi**

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

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

### **Prélèvements de tissus**

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

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

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

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

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

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

- Aménorrhée
- Métrorragie
- Changements mammaires : douleur, sensibilité, distension, sécrétion
- Changement concernant l'ectropion et la sécrétion cervicales
- Accentuation de la courbure de la cornée
- Changement du flux menstruel
- Modifications du poids (gain ou perte)

- Chloasma (mélasme) pouvant persister
- Ictère cholestatique
- Diminution de la lactation lors de l'administration immédiatement après l'accouchement
- Dysménorrhée
- Rétention aqueuse ou œdème
- Symptômes gastro-intestinaux (tels que douleur abdominale, crampes et ballonnement)
- Céphalées, y compris migraines
- Lésion hépatocellulaire (p. ex. hépatite, dysfonctionnement hépatique)
- Intolérance aux lentilles cornéennes
- Troubles de l'humeur, y compris dépression
- Éruption cutanée (allergique)
- Diminution de la tolérance aux glucides
- Thrombose rétinienne
- Microrragie
- Stérilité temporaire après arrêt du traitement
- Vaginite, y compris candidose

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

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

- Hirsutisme
- Insuffisance rénale
- Colite ischémique
- Perte de cheveux
- Syndromes ressemblant au lupus
- Nervosité
- Névrite optique\*\*\*
- Pancréatite
- Syndrome prémenstruel
- Drépanocytose
- Vaginite

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

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

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

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

L'efficacité contraceptive et l'innocuité de 150 mcg de lévonorgestrel et de 30 mcg d'éthinylœstradiol ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique menée par 17 chercheurs.

Un total de 1,084 femmes, dont 61,5 % chez qui la fécondité était prouvée, ont utilisé 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylœstradiol pendant 8,186 cycles complets au cours d'une période de 23 mois : 624 femmes ont utilisé 6 cycles complets, 283 femmes ont utilisé 12 cycles complets, 68 femmes ont utilisé 18 cycles complets et 6 femmes ont utilisé 23 cycles complets.

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

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

<b>NOMBRE DE PARTICIPANTES : 1084</b>	<b>CYCLE 1</b>	<b>CYCLE 2</b>	<b>CYCLE 3</b>	<b>CYCLE 6</b>	<b>CYCLE 12</b>	<b>CYCLE 18</b>	<b>CYCLE 20</b>	<b>TOTAL DES CYCLES : 8,186</b>
Acné	5.5	3.1	2.4	1,6	1.4	---	---	2.0
Rash allergique	0.2	0.3	---	---	0.4	---	---	0.1
Diminution de l'appétit	0.7	0.3	0.3	0.6	---	---	---	0.3
Augmentation de l'appétit	2.1	1.2	1.7	1.4	0.4	---	---	1.1
Douleur au dos	2.1	1.4	1.5	0.3	0.4	---	---	1.0
Métrorragie	10.1	8.5	7.6	5.6	4.6	2.9	2.6	6.9
Sensibilité mammaire	4.0	2.4	2.4	1.0	2.1	---	---	1.8
Distension mammaire	2.0	0.7	0.7	0.5	0.4	---	---	0.6
Sécrétion mammaire	0.2	0.2	---	0.3	---	---	---	0.1
Chloasma ou mélasme	---	0.1	0.1	---	---	---	---	0.1
Dépression	2.0	1.3	0.6	1.1	1.4	1.5	---	1.1
Étourdissements	1.1	1.1	0.8	0.6	0.7	---	---	0.5
Dysménorrhée	6.3	3.5	4.3	2.4	2.8	1.5	---	3.4
Dyspareunie	0.5	0.3	0.2	---	---	---	---	0.1
Œdème	0.9	0.1	0.1	1.0	0.4	---	---	0.4
Fatigue	2.0	0.7	1.6	0.5	0.4	---	---	0.9
Symptômes gastro-intestinaux	5.6	2.9	3.4	1.8	1.4	---	---	2.3
Migraine	1.2	0.5	0.3	0.5	---	1.5	2.6	0.5
Céphalée ordinaire	9.6	5.4	5.8	4.8	4.6	8.8	7.9	5.5
Hirsutisme	0.3	---	---	---	---	---	---	---
Démangeaisons	1.4	0.3	0.7	0.6	0.4	---	---	0.6
Crampes dans les jambes	1.5	0.4	0.6	0.5	---	---	2.6	0.4
Diminution de la libido	0.9	1.2	1.2	0.5	0.4	---	---	0.7
Augmentation de la libido	0.6	0.1	0.2	---	---	---	---	0.2
Perte de cheveux	---	0.1	0.2	---	---	---	---	---
Nausées	6.9	2.1	1.3	0.8	2.1	1.5	---	1.9
Nervosité	1.8	0.7	0.6	0.6	0.4	---	---	0.7
Microrragie	16.2	10.6	8.4	7.5	5.3	4.4	2.6	8.6
Pertes vaginales	1.8	1.1	1.9	1.9	2.1	---	---	1.3
Vomissements	1.0	0.5	0.6	0.2	---	1.5	---	0.4

Des 1,084 patientes qui ont terminé un cycle, 128 (11,8 %) ont abandonné le traitement pour des raisons médicales, à savoir : métrorragie (25), céphalée ordinaire (15), acné (5), aménorrhée (4), dépression (10), symptômes gastro-intestinaux (5), migraine (4), diminution de la libido (5), nausées (7), nervosité (4), microrragie (8) et augmentation de poids (5). Pour chacune des raisons suivantes, 2 sujets ont abandonné le traitement : chloasma ou mélasme, étourdissements, fatigue, crampes dans les jambes et plaintes banales multiples. Chacune des raisons suivantes a motivé un abandon : rash allergique, distension mammaire, changement dans la quantité du flux menstruel, changement dans la régularité du cycle, œdème, hirsutisme, perte de la libido, chute des cheveux et vomissements.

Puisque 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylœstradiol est une préparation à teneur hormonale réduite du produit commercialisé 250 mcg de lévonorgestrel et 50 mcg d'éthinylœstradiol, seules des études cliniques courantes d'innocuité ont été effectuées en laboratoire. Aucun changement significatif du poids ni de la tension artérielle n'est survenu pendant l'utilisation de 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylœstradiol.

### Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

Les résultats des épreuves de laboratoire étaient en général dans les limites de la normale et ne présentaient aucune différence significative sur le plan clinique par rapport aux valeurs de laboratoire enregistrées avant le traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques, Tableau 2).

**TABLEAU 2**

<b>RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE</b>						
<b>INDICE</b>	<b>Avant le traitement (pourcentage)</b>			<b>Durant le traitement (pourcentage)</b>		
	<b>Faible</b>	<b>Normal</b>	<b>Élevé</b>	<b>Faible</b>	<b>Normal</b>	<b>Élevé</b>
<b>HÉMATOLOGIE</b>						
Hémoglobine	5,8	89,3	5,0	1,7	92,2	6,1
Hématocrites	12,8	86,8	0,4	9,1	90,5	0,4
Globules rouges	16,1	82,0	1,9	13,2	84,4	2,4
Globules blancs	6,4	88,7	5,0	7,0	88,1	4,9
Plaquettes	-	89,1	10,9	3,6	89,3	7,1
<b>BIOCHIMIE</b>						
Protéines totales	-	94,4	5,6	-	98,3	1,7
Albumine	0,4	99,6	-	0,9	99,1	-
Cholestérol	13,1	85,8	1,1	2,8	97,2	-

Azote uréique du sang	19,3	80,7	-	8,9	91,1	-
<b>BILAN HÉPATIQUE</b>						
Bilirubine totale	-	97,2	2,8	0,6	98,1	1,3
SGOT	3,9	93,5	2,5	-	97,3	2,7
SGPT	5,6	92,7	1,6	1,7	98,3	-
Phosphatase alcaline	1,8	89,1	9,2	1,3	98,7	-
<b>ANALYSE DES URINES</b>						
Poids spécifique	0,5	96,1	3,4	0,7	95,1	4,3
pH	2,6	93,0	4,4	1,6	93,9	4,6
Albumine urinaire	-	98,8	1,2	-	99,2	0,8
Glucose urinaire	-	99,8	0,2	-	99,7	0,3

Les résultats des analyses de frottis vaginaux étaient dans les limites de la normale, à l'exception de 7 frottis effectués avant le traitement, et de 6 durant le traitement, qui tous étaient de classe III (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques, [Tableau 3](#)). Les frottis subséquents de Papanicolaou effectués chez toutes les participantes sauf une étaient normaux. Au cours de cette étude, on a signalé le prélèvement de 11 biopsies cervicales chez 10 sujets, et toutes se sont révélées de caractère bénin, sans aucune preuve de malignité.

**TABLEAU 3**  
**FROTTIS DE PAPANICOLAOU – PAR CLASSE**

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

Des biopsies endométriales ont été effectuées par un chercheur chez 11 sujets pendant les 12 premiers cycles sous 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylœstradiol. Tous les prélèvements endométriaux ont manifesté le type inhibé d'un endomètre sain, inactif et asynchrone ne soutenant pas la nidation.

Des examens physiques effectués avant le traitement ainsi que régulièrement au cours du traitement ont complété le volet innocuité de cette étude. Ces examens ont révélé : masses mammaires (4), trouble convulsif (1), cystite (11), maladie de la vésicule biliaire (1),

diathèse hémorragique (3), néphropathie (1), infection vaginale (25), varicosités (1) et maladie vénérienne (4).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

L'administration simultanée de contraceptifs oraux combinés et d'autres substances peut modifier la réaction prévue envers l'un ou l'autre des agents. Une diminution de la concentration sérique d'éthinylœstradiol peut faire augmenter l'incidence de métrorragie et d'irrégularités menstruelles et pourrait réduire l'efficacité du contraceptif oral combiné.

Pendant l'usage concomitant de produits renfermant de l'éthinylœstradiol et de substances pouvant entraîner une diminution de la concentration sérique d'éthinylœstradiol, on recommande d'utiliser, en plus de la prise régulière de 150 mcg de lévonorgestrel et de 30 mcg d'éthinylœstradiol, une méthode contraceptive auxiliaire non hormonale (comme des condoms et un spermicide). En cas d'usage prolongé de telles substances, il ne faudrait pas considérer les contraceptifs oraux combinés comme agent contraceptif principal.

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

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

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

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

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

- Atorvastatine.
- Substances, comme l'acide ascorbique (vitamine C) et l'acétaminophène, qui inhibent par compétition la sulfatation dans la paroi gastro-intestinale.
- Les substances qui inhibent les isoenzymes 3A4 du cytochrome P450, comme l'indinavir,

le fluconazole et la troléandomycine.

- L'administration concomitante de troléandomycine et d'un contraceptif oral combiné peut accroître le risque de cholestase intrahépatique.

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

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

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

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

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

Pour connaître les interactions médicamenteuses possibles avec les contraceptifs oraux combinés, voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, tableaux 4 et 5.

## Interactions médicament-médicament

<b>Tableau 4* : Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux</b>			
<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Médicament</b>	<b>Mécanisme présumé</b>	<b>Mesure proposée</b>
Antibiotiques	Ampicilline Pénicilline	hyperactivité intestinale.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive.
	Cotrimoxazole	Perturbation de la circulation entérohépatique, hyperactivité intestinale.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive.
	Rifabutine Rifampicine	Accélération du métabolisme des progestatifs. Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamidés Tétracyclines	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Perturbation de la circulation entéro-hépatique, à l'exception des tétracyclines..	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament.  Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux et augmenter le risque d'ictère cholestatique.	
Anti-convulsivants	Carbamazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Topiramate	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la liaison des progestatifs et de l'éthinylestradiol à la globuline liant les stéroïdes sexuels.	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (50 mcg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode contraceptive.
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode contraceptive.

<b>Tableau 4* : Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux</b>			
<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Médicament</b>	<b>Mécanisme présumé</b>	<b>Mesure proposée</b>
Hypocholestérolémiant	Clofibrate	Diminution des triglycérides et du cholestérol sériques entraînant une réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Ritonavir	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode contraceptive.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode contraceptive.
Sédatifs et hypnotiques	Benzodiazépines Barbituriques Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament.  Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive ou un contraceptif oral à plus forte dose.
Antiacides		Diminution de l'absorption intestinale des progestatifs.	Espacer de 2 heures la prise de ces médicaments.
Autres médicaments	Phénylbutazone** Antihistaminiques ** Analgésiques** Antimigraineux** Vitamine E	Réduction signalée de l'efficacité des contraceptifs oraux (à confirmer).	

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

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

<b>Tableau 5* : Médicaments dont l'activité est modifiée par les contraceptifs oraux</b>			
<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Médicament</b>	<b>Mécanisme présumé</b>	<b>Mesure proposée</b>
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol et d'acétaldéhyde.	Utiliser avec prudence.

<b>Tableau 5* : Médicaments dont l'activité est modifiée par les contraceptifs oraux</b>			
<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Médicament</b>	<b>Mécanisme présumé</b>	<b>Mesure proposée</b>
Agonistes alpha <sub>2</sub> -adrénergiques	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation et réduisent l'efficacité des anticoagulants. Ils peuvent toutefois en potentialiser l'action chez certaines patientes.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
Anticonvulsivants	Tous	Les œstrogènes peuvent accroître le risque de crises convulsives.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
	Lamotrigine	La diminution du taux de lamotrigine peut occasionner des crises convulsives.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
Antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utiliser un estroprogestatif à faible dose ou une autre méthode contraceptive. Mesurer la glycémie.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthyl dopa	Les œstrogènes favorisent la rétention sodée; les progestatifs n'ont aucun effet.	Utiliser des contraceptifs oraux à faible dose d'œstrogène ou utiliser une autre méthode.
	Bêta-bloquants	Augmentation de l'effet du médicament (ralentissement du métabolisme).	Modifier la dose du médicament au besoin. Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Accélération du métabolisme et de la clairance rénale.	Il faudra peut-être augmenter la dose du médicament.
	Antipyrine	Perturbation du métabolisme.	Réduire la dose du médicament.
	AAS	L'AAS peut avoir moins d'effet chez les femmes recevant un traitement de courte durée par un contraceptif oral.	Lors d'un traitement de longue durée par l'AAS, il faudra peut-être en augmenter la dose.
Anti-VHC	Ombitasvir Paritaprévir Ritonavir Dasabuvir	Risque accru d'élévation du taux d'ALT	L'usage concomitant est contreindiqué (voir CONTREINDICATIONS)
Acide aminocaproïque		Théoriquement, on peut observer un état d'hypercoagulabilité parce que les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter d'utiliser ces deux médicaments en même temps.

<b>Tableau 5* : Médicaments dont l'activité est modifiée par les contraceptifs oraux</b>			
<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Médicament</b>	<b>Mécanisme présumé</b>	<b>Mesure proposée</b>
Bêtamimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Modifier la dose du médicament au besoin. Le retrait du contraceptif oral peut occasionner une activité excessive du médicament.
Caféine		Les contraceptifs oraux peuvent amplifier les effets de la caféine car ils perturbent le métabolisme hépatique de la caféine.	Utiliser avec prudence.
Hypocholestérolémians	Clofibrate	Les contraceptifs oraux peuvent agir comme antagonistes. Ils peuvent également accélérer le métabolisme du clofibrate.	Il faudra peut-être augmenter la dose de clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée de la concentration sérique.	Il faudra peut-être diminuer la dose.
Cyclosporine		Il peut y avoir augmentation de la concentration de cyclosporine et hépatotoxicité.	Surveiller le fonctionnement hépatique. Il faudra peut-être diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		On a signalé que les contraceptifs oraux altéraient le métabolisme des folates.	Il faudra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément.
Mépidine		Possibilité d'une augmentation de l'effet analgésique et d'une dépression du SNC par suite d'un ralentissement du métabolisme de la mépidine.	Utiliser cette association avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments semblables.	L'œstrogène potentialise l'effet hyperprolactinémique de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou un contraceptif oral à plus faible dose. Advenant une galactorrhée ou une hyperprolactinémie, employer une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Effet accru (accélération du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Diminution de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les taux de théophylline.

<b>Tableau 5* : Médicaments dont l'activité est modifiée par les contraceptifs oraux</b>			
<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Médicament</b>	<b>Mécanisme présumé</b>	<b>Mesure proposée</b>
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (d'autres éventuellement)	Accroissement des effets secondaires, p. ex. dépression. Augmentation de la concentration sérique à cause du ralentissement de la clairance.	Utiliser avec prudence.
Vitamine B <sub>12</sub>		On a signalé que les contraceptifs oraux réduisent le taux sérique de vitamine B <sub>12</sub> .	Il faudra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément.

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

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

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune donnée publiée.

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

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

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

L'interprétation des résultats de laboratoire doit tenir compte de la prise de contraceptifs oraux combinés. Les paramètres suivants sont modifiés :

#### Fonctionnement hépatique

Épreuve à la bromosulfophtaléine (BSP)

Augmentation modérée

SGOT et GGT

Faible augmentation

Phosphatase alcaline	Augmentation variable
Bilirubine sérique	Augmentation, particulièrement dans les états prédisposant ou associés à l'hyperbilirubinémie
<u>Coagulation</u>	
Facteurs II, VII, IX, X, XII et XIII	Augmentation
Facteur VIII	Légère augmentation
Agrégation et adhésion des plaquettes	Légère augmentation en réponse aux agents agrégants courants
Fibrinogène	Augmentation
Plasminogène	Légère augmentation
Antithrombine III	Légère diminution
Temps de Quick	Diminution
<u>Fonctionnement thyroïdien</u>	
Iode protéique sanguin	Augmentation
Thyroxine sérique totale (T <sub>3</sub> et T <sub>4</sub> )	Augmentation
Thyrotropine (TSH)	Aucun changement
Fixation de la T <sub>3</sub> libre aux résines	Diminution
<u>Fonctionnement corticosurrénalien</u>	
Cortisol plasmatique	Augmentation
Transcortine	Augmentation
Sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEAS)	Diminution
<u>Divers</u>	
Folate sérique	Diminution occasionnelle
Hyperglycémie provoquée	Diminution variable et normalisation après une période de 6 à 12 mois
Réponse insulinémique au glucose	Diminution légère ou modérée
Réponse du peptide C	Diminution légère ou modérée

## AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES CONTRACEPTIFS ORAUX

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

1. Les contraceptifs oraux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'endomètre et des ovaires.
2. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité des affections bénignes du sein et, par le fait même, la fréquence de biopsies mammaires.
3. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité de kystes ovariens fonctionnels.
4. Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive.
5. L'utilisation des contraceptifs oraux peut réduire la gravité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel, et atténuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres affections liées aux hormones androgènes.
6. Les contraceptifs oraux réduisent l'incidence des infections pelviennes aiguës et des grossesses ectopiques.
7. Les contraceptifs oraux auraient des effets sur l'endométriose.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Posologie recommandée et ajustement posologique

#### **OVIMA<sup>MD</sup> – Régime de 21 jours**

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

Le régime OVIMA<sup>MD</sup> de 21 jours consiste en un comprimé par jour pendant 21 jours consécutifs pour chaque cycle menstruel, tel que prescrit.

Pour le premier cycle de médication, on avise la patiente de prendre un comprimé OVIMA<sup>MD</sup> par jour durant 21 jours consécutifs, en commençant le Jour 1 de son cycle menstruel, le Jour 5 ou le premier dimanche après le début des menstruations. (Pour le premier cycle seulement, le premier jour du flux menstruel est considéré comme le Jour 1.) Les comprimés sont ensuite interrompus pendant 7 jours (une semaine). L'hémorragie de retrait se produit habituellement dans les 3 jours qui suivent l'arrêt d'OVIMA<sup>MD</sup>.

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

#### **OVIMA<sup>MD</sup> – Régime de 28 jours**

Chaque cycle consiste en 21 jours de comprimés blanc OVIMA<sup>MD</sup> (comprimés actifs), suivis

par 7 jours de comprimés roses inactifs (3 semaines de comprimés OVIMA<sup>MD</sup>, une semaine de comprimés inactifs).

La posologie pour la prise des comprimés OVIMA<sup>MD</sup> consiste en un comprimé par jour pendant 21 jours consécutifs pour chaque cycle menstruel, tel que prescrit, suivis par la prise d'un comprimé inactif pendant 7 jours consécutifs, tel que prescrit.

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

### **Dose oubliée**

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

<b>CYCLE DÉBUTANT UN DIMANCHE</b>	<b>CYCLE DÉBUTANT UN AUTRE JOUR QU'UN DIMANCHE</b>
<b>Oubli d'un comprimé</b>	<b>Oubli d'un comprimé</b>
Prenez-le aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux comprimés le même jour.	Prenez-le aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux comprimés le même jour.
<b>Oubli de deux comprimés de suite</b>	<b>Oubli de deux comprimés de suite</b>

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

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

### **Administration**

Comprimés oraux.

## RECOMMANDATIONS SPÉCIALES CONCERNANT L'ADMINISTRATION

### **Administration**

On recommande de prendre les comprimés OVIMA<sup>MD</sup> à la même heure tous les jours, de préférence après le souper ou au coucher.

Les comprimés OVIMA<sup>MD</sup> sont efficaces dès le premier jour de traitement s'ils sont pris tel qu'indiqué sous la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

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

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

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

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

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

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

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

### **Pour remplacer un autre contraceptif oral combiné**

La femme devrait commencer la prise d'OVIMA<sup>MD</sup> de préférence le lendemain de l'administration du dernier comprimé actif de son contraceptif oral combiné antérieur, ou au plus

tard, le lendemain de la fin de l'intervalle habituel sans médication ou avec comprimés inactifs.

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

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

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

La femme peut commencer immédiatement la prise d'OVIMA<sup>MD</sup>. Des mesures contraceptives additionnelles ne sont pas nécessaires.

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

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

**SURDOSAGE**

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

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

**MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

**Mode d'action**

**Contraception orale**

OVIMA<sup>MD</sup> agit surtout par suppression des gonadotrophines résultant de l'activité estrogénique et progestative de ses composantes; il inhibe ainsi l'ovulation, ce qui assure la contraception. Certaines études ont révélé des modifications de l'endomètre et de la glaire cervicale liées à l'utilisation de contraceptifs hormonaux. D'autres recherches devront toutefois être effectuées afin de déterminer de manière quantitative si ces modifications de l'endomètre et de la glaire

cervicale observées lors de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés jouent un rôle dans la prévention de la grossesse.

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

Une étude menée sur l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH), la progestérone et le 17 $\beta$ -estradiol chez des patientes prenant une préparation renfermant 150 mcg de *d*-norgestrel (sous forme racémique) et 30 mcg d'éthinylœstradiol a démontré la réduction ou l'élimination du pic ovulatoire en milieu de cycle ainsi que des taux post-ovulatoires souvent associés à ces hormones et aux gonadotrophines respectivement. (Pour les concentrations plasmatiques de la progestérone pendant le traitement par 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylœstradiol, voir ESSAIS CLINIQUES).

Les biopsies d'endomètre prises au cours du traitement par 250 mcg de *d*-norgestrel (sous forme racémique) et 50 mcg d'éthinylœstradiol ont révélé une séquence histologique au cours du cycle menstruel de stimulation épithéliale glandulaire précoce suivie plus tard d'une inhibition après la première moitié du cycle menstruel. (Pour les résultats des biopsies de l'endomètre pendant le traitement par 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylœstradiol, voir ESSAIS CLINIQUES).

Les études portant sur la glaire cervicale lors d'un traitement par 250 mcg de *d*-norgestrel (sous forme racémique) et 50 mcg d'éthinylœstradiol, ainsi que 37,5 mcg de *d*-norgestrel (sous forme racémique), sembleraient indiquer une absence de cristallisation en feuille de fougère de la glaire cervicale et une filance diminuée, des conditions défavorables à la pénétration et à la migration des spermatozoïdes.

Les résultats des essais sur la prolactine chez un groupe de 11 femmes ovulant normalement à qui on a administré 150 mcg de *d*-norgestrel (sous forme racémique) et 30 mcg d'éthinylœstradiol durant une période continue de trois mois n'ont indiqué aucune augmentation ou diminution cliniquement ou statistiquement significative des taux d'hormones au cours de la période d'utilisation du médicament, ni au cours du premier cycle après le traitement.

### **Pharmacocinétique**

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

3-hydroxyle, est une réaction importante dans le métabolisme du produit.

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

#### **Personnes âgées (> 65 ans)**

OVIMA<sup>MD</sup> n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

#### **Enfants**

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de 150 mcg de lévonorgestrel et de 30 mcg d'éthinylœstradiol ont été établies chez les femmes en âge de procréer. L'emploi de ce produit avant les premières règles n'est pas indiqué.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

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

Une fois entamées, les plaquettes d'OVIMA<sup>MD</sup> 21 et de OVIMA<sup>MD</sup> 28 doivent être protégées de la lumière au moyen de l'étui protecteur fourni.

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

### **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune.

### **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés PrOVIMA<sup>MD</sup> sont présentés en plaquettes alvéolées de 21 comprimés (OVIMA<sup>MD</sup> 21) et de 28 comprimés (OVIMA<sup>MD</sup> 28).

Chaque plaquette contient 21 comprimés blancs OVIMA<sup>MD</sup>, chacun renfermant 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylœstradiol. La plaquette pour le régime de 28 jours contient en outre 7 comprimés roses renfermant des ingrédients inactifs.

Tous les comprimés blancs, ronds, plats et à bord biseauté portent l'inscription « 150 » d'un côté et « 30 » de l'autre. Les comprimés roses de placebo sont unis des deux côtés.

Ingrédients non médicinaux : Chaque comprimé OVIMA<sup>MD</sup> renferme de l'amidon de maïs, de la crospovidone, du lactose monohydraté, de la povidone, et du stéarate de magnésium.

Les comprimés inactifs du régime de 28 jours renferment de l'amidon de maïs, de la crospovidone, du lactose anhydre, de la laque rouge no 3 FD&C, de la povidone et du stéarate de magnésium.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

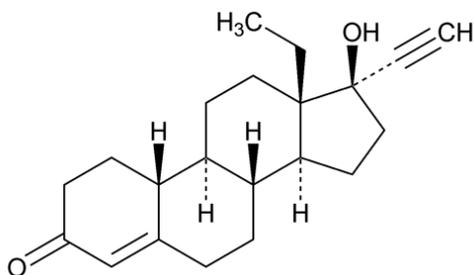
Dénomination commune : Lévonorgestrel  
Éthinylœstradiol

Nom chimique (Index) : Lévonorgestrel : (17a)-(-)-13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one

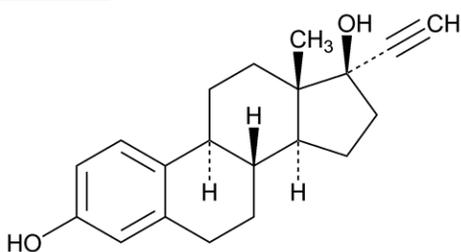
Éthinylœstradiol : 19-Norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol,(17 $\alpha$ )-

Formule développée :

#### Lévonorgestrel



#### Éthinylœstradiol



Formule et masse moléculaires :	Lévonorgestrel :	$C_{21}H_{28}O_2$
	Éthinylœstradiol :	$C_{20}H_{24}O_2$
	Lévonorgestrel :	312,5 g/mol
	Éthinylœstradiol :	296,41 g/mol

#### Propriétés physicochimiques :

Solubilité :	Lévonorgestrel :	Légèrement soluble dans l'alcool; pratiquement insoluble dans l'eau (Classification USP).
	Éthinylœstradiol :	Insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther, les huiles végétales et les solutions d'hydroxydes alcalins fixes.
Point de fusion :	Lévonorgestrel :	232 °C à 239 °C
	Éthinylœstradiol :	180 °C à 186 °C
Propriétés biologiques :	Lévonorgestrel :	Progestatif unique, totalement synthétique. Lévonorgestrel est le nom international, non breveté, de l'énantiomère biologiquement actif du norgestrel.
	Éthinylœstradiol :	Œstrogène semi-synthétique. La présence du groupement éthinyle en C17 sur le cycle D du noyau stéroïdien empêche la dégradation enzymatique de la molécule estradiol, ce qui donne un composé actif par voie orale.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études sur la biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative, à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu et à deux permutations a été menée auprès de femmes volontaires en bonne santé et à jeun. La vitesse et l'ampleur d'absorption du lévonorgestrel et de l'éthinylœstradiol ont été mesurées et comparées après la prise d'une seule dose par voie orale (2 comprimés de 0,15 mg/0,03 mg) de <sup>Pr</sup>Min-Ovral<sup>MD</sup> 21 (lévonorgestrel et éthinylœstradiol) et d'OVIMA<sup>MD</sup> par 18 volontaires. Les résultats des données mesurées sont résumés au tableau suivant :

**Sommaire des données sur la biodisponibilité comparative**

Sommaire des données sur la biodisponibilité comparative				
Lévonorgestrel				
(une seule dose de 0,30 mg : 2 × 0,15 mg)				
À partir de données mesurées/à jeun				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	OVIMA <sup>MD</sup> (Apotex inc.) (Canada)	Pr <sup>MIN-OVRAL</sup> <sup>MD</sup> 21 <sup>†</sup> (Wyeth Canada) (Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>72</sub> (ng•h/ mL)	85,268 88,986 (30,309)	85,410 87,152 (29,497)	99,83 %	(90,25 % ; 110,43 %)
ASC <sub>1</sub> (ng•h/ mL)	144,609 175,536 (80,529)	124,911 127,745 (27,582)	115,77 %	(95,53 % ; 140,30 %)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	5,535 5,798 (28,301)	4,837 5,042 (31,438)	114,43 %	(105,56 % ; 124,04 %)
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,500 (0,667-6,000)	3,000 (1,250 -11,000)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	76,223 (96,004)	46,287 (34,164)		
<sup>§</sup> Exprimé en médiane (intervalle). <sup>€</sup> Exprimé en moyenne arithmétique (% CV). <sup>†</sup> Pr <sup>MIN-OVRAL</sup> <sup>MD</sup> 21, fabriqué par Wyeth Canada, a été acheté au Canada.				

**Sommaire des données sur la biodisponibilité comparative**

Sommaire des données sur la biodisponibilité comparative				
Éthinylœstradiol				
(une seule dose de 0,06 mg : 2 × 0,03 mg)				
À partir de données mesurées/à jeun				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	OVIMA <sup>MD</sup> (Apotex inc.) (Canada)	Pr <sup>MIN-OVRAL</sup> <sup>MD</sup> 21 <sup>†</sup> (Wyeth Canada) (Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>t</sub> (pg•h/mL)	1765,775 1 830,200 (29,491)	1876,120 1 956,100 (31,685)	94,12 %	(89,75 % ; 98,70 %)
ASC <sub>1</sub> (pg•h/ mL)	1875,770 1 958,489 (31,854)	1992,229 2 097,744 (34,301)	94,15 %	(89,55 % ; 99,00 %)
C <sub>max</sub> (pg/mL)	136,492 142,335 (35,589)	146,765 151,452 (30,738)	93,00 %	(86,19 % ; 100,35 %)
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,750 (1,000-4,000)	1,875 (1,000-2,500)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	18,534 (26,455)	18,382 (26,305)		
<sup>§</sup> Exprimé en médiane (intervalle). <sup>€</sup> Exprimé en moyenne arithmétique (% CV). <sup>†</sup> Pr <sup>MIN-OVRAL</sup> <sup>MD</sup> 21, fabriqué par Wyeth Canada, a été acheté au Canada.				

L'efficacité contraceptive et l'innocuité de 150 mcg de lévonorgestrel et de 30 mcg d'éthinylœstradiol ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique menée par 17 chercheurs.

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

Un total de 1,084 femmes, dont 61.5 % chez qui la fécondité était prouvée, ont utilisé 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylœstradiol pendant 8,186 cycles complets au cours d'une période de 23 mois : 624 femmes ont utilisé 6 cycles complets, 283 femmes ont utilisé 12 cycles complets, 68 femmes ont utilisé 18 cycles complets et 6 femmes ont utilisé 23 cycles complets.

Une grossesse considérée comme un échec de la méthode est survenue au cours du 8<sup>e</sup> cycle. Deux autres grossesses se sont produites respectivement durant les 3<sup>e</sup> et 13<sup>e</sup> cycles de traitement et ont été associées à l'omission de comprimés. Le taux global de grossesses calculé d'après la méthode du tableau de vie est de 0.88, et l'indice de Pearl est de 0.48 par 100 années-femmes. Le taux corrigé de grossesses calculé d'après la méthode du tableau de vie (en excluant les grossesses classées comme des échecs dus à la patiente) est de 0.22, et l'indice de Pearl corrigé est de 0.16 par 100 années-femmes. Ce taux a été noté malgré l'omission de comprimés au cours de nombreux cycles et, dans certains cas, de plus de 6 comprimés en un seul cycle.

Conformément au modèle généralement observé avec les contraceptifs oraux combinés, 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylœstradiol a favorisé le maintien d'un cycle menstruel régulier. La régulation du cycle, dont témoignent la longueur du cycle, la période de latence et la durée des menstruations, a été excellente. La durée moyenne du cycle menstruel a été de 28,4 jours (écart type : 4,8), et la durée moyenne des menstruations, de 4.3 jours (écart type : 1,2). Le temps de latence entre la prise du dernier comprimé d'un cycle et le début des règles était en moyenne de 2,1 jours (écart type : 1,3) dans 87,5% des cycles.

L'incidence d'absence d'hémorragie de retrait (aménorrhée préthérapeutique) est faible lors d'un traitement par 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylœstradiol et correspond à 1,5 % du total des cycles. Cependant, s'il y a absence de règles, les mesures de diagnostic appropriées devraient être prises pour écarter la possibilité d'une grossesse. De plus, on devrait interrompre l'administration du médicament durant cette période et utiliser une méthode contraceptive de remplacement. On a démontré que le retour à la fécondité se faisait rapidement après l'arrêt de 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylœstradiol. Parmi toutes les participantes ayant signalé le fait, 98,7 % ont été menstruées dans les 30 jours qui ont suivi l'arrêt du médicament, et 5 (1,3 %) dans les 60 jours.

On a effectué 64 dosages des taux plasmatiques de progestérone lors du traitement par

150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylœstradiol; 60 ont révélé des valeurs anovulatoires, et 4, des valeurs ovulatoires. Aucune des 4 valeurs ovulatoires n'a été considérée reliée au médicament.

Dans l'ensemble, les comprimés de 150 mcg de lévonorgestrel et de 30 mcg d'éthinylœstradiol ont été jugés comme un produit sûr, efficace et bien toléré chez la majorité des femmes lorsque pris tel qu'indiqué.

### Généralités

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

**Tableau 6 : Nombre de grossesses signalées par an chez 100 femmes**

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

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

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

Lors des tests sur la modification de l'endomètre secondaire au progestatif chez le lapin, le norgestrel administré par voie sous-cutanée s'est révélé environ neuf fois plus actif que la progestérone et environ 100 fois plus actif que la noréthistérone par voie orale ou sous-cutanée. Contrairement à la noréthistérone, qui est inactive, le norgestrel maintient la gestation chez des

rates de laboratoire ovariectomisées et provoque le développement des glandes de l'endomètre chez les lapines, s'il est administré directement dans la lumière utérine. Les activités du norgestrel sont semblables à celles de la progestérone dans une batterie de tests biologiques. Bien que certains effets androgéniques, caractéristiques de nombreux produits apparentés à la 19-nortestostérone, soient évidents aux doses élevées, le norgestrel est dépourvu de tels effets aux doses habituellement employées en clinique, et la marge séparant les effets progestatifs des effets androgènes est plus notable pour le norgestrel que pour les composés apparentés. Le norgestrel n'est pas un composé estrogénique et n'est apparemment pas transformé en œstrogène *in vivo*; c'est un antiœstrogène extrêmement puissant. Administré en association avec l'éthinylœstradiol, le norgestrel a tendance à augmenter les effets de l'œstrogène, tandis que l'œstrogène modifie les effets du progestatif. Chez la rate, la suppression de la fertilité provoquée par l'association norgestrel-éthinylœstradiol est suivie du retour à la normale de la fertilité et de la fécondité.

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

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

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

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

Une étude menée sur l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH), la progestérone et le 17β-estradiol chez des patientes prenant une préparation renfermant 150 mcg de *d*-norgestrel (sous forme racémique) et 30 mcg d'éthinylœstradiol a démontré la réduction ou l'élimination du pic ovulatoire en milieu de cycle ainsi que des taux post-ovulatoires souvent

associés à ces hormones et aux gonadotrophines respectivement. (Pour les concentrations plasmatiques de la progestérone pendant le traitement par 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylœstradiol, voir ESSAIS CLINIQUES.)

Les biopsies d'endomètre prises au cours du traitement par 250 mcg de *d*-norgestrel (sous forme racémique) et 50 mcg d'éthinylœstradiol ont révélé une séquence histologique au cours du cycle menstruel de stimulation épithéliale glandulaire précoce suivie plus tard d'une inhibition après la première moitié du cycle menstruel. (Pour les résultats des biopsies de l'endomètre pendant le traitement par 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylœstradiol, voir ESSAIS CLINIQUES.)

Les études portant sur la glaire cervicale lors d'un traitement par 250 mcg de *d*-norgestrel (sous forme racémique) et 50 mcg d'éthinylœstradiol, ainsi que 37,5 mcg de *d*-norgestrel (sous forme racémique), sembleraient indiquer une absence de cristallisation en feuille de fougère de la glaire cervicale et une filance diminuée, des conditions défavorables à la pénétration et à la migration des spermatozoïdes.

Les résultats des essais sur la prolactine chez un groupe de 11 femmes ovulant normalement à qui on a administré 150 mcg de *d*-norgestrel (sous forme racémique) et 30 mcg d'éthinylœstradiol durant une période continue de trois mois n'ont indiqué aucune augmentation ou diminution cliniquement ou statistiquement significative des taux d'hormones au cours de la période d'utilisation du médicament, ni au cours du premier cycle après le traitement.

Une étude sur le métabolisme du norgestrel marqué au  $^{14}\text{C}$  a révélé que la plus grande partie de l'élimination du norgestrel par voie urinaire avait lieu le premier jour. Que le norgestrel ait été administré par voie orale ou intraveineuse, la vitesse d'élimination n'a pas varié. Le taux de radioactivité dans le plasma a chuté rapidement pendant les premières heures, et à la fin du deuxième jour, on ne pouvait déceler qu'une faible radioactivité. Cette étude et d'autres menées avec du norgestrel marqué et non marqué au  $^{14}\text{C}$  ont démontré que la saturation de la double liaison en position 4.5, avec ou sans réduction concomitante du groupe 3-carbonyle en groupe 3-hydroxyle, est une réaction importante dans le métabolisme du produit.

## **MICROBIOLOGIE**

Sans objet.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

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

**Tableau 7 : TOXICITÉ AIGUË**

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DL <sub>50</sub>		LÉVONORGESTREL + ÉTHINYL- ŒSTRADIOL (5+1)
		LÉVONORGESTREL	ÉTHINYL- ŒSTRADIO L	
Souris	orale	> 4,0 g/kg	> 2,5 g/kg	> 2,5 g/kg
Souris	i.p.	> 3,9 g/kg	0,69 g/kg	1,32-1,65 g/kg
Souris	s.c.	> 4,0 g/kg	> 2,6 g/kg	> 2,5 g/kg
Rat	orale	> 4,0 g/kg	susp. > 5,0 g/kg solution 1,5g/kg	> 2 g/kg
Rat	i.p.	> 5,0 g/kg	0,97 g/kg	env. 2 g/kg
Rat	s.c.	> 4,0 g/kg chute de poils		> 2 g/kg
Chien	orale		> 1,0 g/kg	

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

### **Toxicité chronique**

Voir TOXICOLOGIE, Toxicité chronique, Tableau 8.

**Tableau 8 : TOXICITÉ CHRONIQUE**

<b>ESPÈCE</b>	<b>MÉDICAMENTS – DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION</b>	<b>DURÉE D'ADMINISTRATION</b>	<b>SYMPTÔMES</b>	<b>HISTOPATHOLOGIE</b>
RAT 16/sexe/groupe	Norgestrel Orale - mg/kg 0,0001 %, 0,0005 %, 0,0025 %	26 semaines	Aucun signe ni symptôme de toxicité.	Pas de modifications histopathologiques.
	Lévonorgestrel Orale - mg/kg 0,00005 %, 0,00025 %, 0,00125 %	26 semaines	Prise de poids significativement moindre chez les femelles avec la faible dose; aucun autre signe de toxicité.	Aucune anomalie.
CHIEN 6/sexe/groupe	Lévonorgestrel Orale - mg/kg 0,05, 0,1, 0,5	26 semaines	Absence d'estrus chez le chien; grossissement des glandes mammaires chez tous les chiens sauf 2 femelles et 8 mâles. Rubéfaction et gonflement du clitoris fonction de la dose. Diminution significative du taux de cholestérol chez tous les groupes.	Aucun effet associé au médicament en ce qui concerne les yeux, l'ECG, les fonctions hémostatiques, l'analyse des urines ou le poids des organes.

**Tableau 8 : TOXICITÉ CHRONIQUE**

<b>ESPÈCE</b>	<b>MÉDICAMENTS – DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION</b>	<b>DURÉE D'ADMINISTRATION</b>	<b>SYMPTÔMES</b>	<b>HISTOPATHOLOGIE</b>
CHIEN 16 femelles/dose	Norgestrel Orale - mg/kg 0,0, 0,003, 0,015, 0,0375	7 ans, en continu	Estrus inhibé chez tous les groupes sauf celui recevant la faible dose. Agrandissement de l'utérus et hyperplasie de l'endomètre à 0,015 et 0,0375 mg/kg.	Dose de 0,0375 mg : kystes et absence de phase lutéale chez de nombreuses chiennes; cancer des glandes mammaires chez une chienne.
	Lévonorgestrel Orale - mg/kg 0,5	7 ans, cyclique	Gonflement du clitoris chez la majorité des chiennes. Faibles taux d'hématocrite et d'hémoglobine ou augmentation significative du taux de SGPT. Hausse du taux de fibrinogène.	Augmentation des adénomes mammaires bénins. Un cas d'adénocarcinome. Nombreux kystes vaginaux et absence de phase lutéale.
CHIEN 16 femelles/dose	Lévonorgestrel Orale - mg/kg 0,01, 0,05, 0,125	7 ans, cyclique	Aucune observation inattendue. Des effets associés au médicament ont été observés uniquement aux fortes doses. Ces effets touchaient le système endocrinien et ont été jugés en relation avec les effets pharmacologiques recherchés d'un progestatif.	Aucun changement associé au médicament constaté lors de la nécropsie.

**Tableau 8 : TOXICITÉ CHRONIQUE**

<b>ESPÈCE</b>	<b>MÉDICAMENTS – DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION</b>	<b>DURÉE D'ADMINISTRATION</b>	<b>SYMPTÔMES</b>	<b>HISTOPATHOLOGIE</b>
SINGE RHÉSUS 16 femelles/dose	Norgestrel Orale - mg/kg 0,0, 0,003, 0,015, 0,075	10 ans (120 mois), en continu	Écoulement vaginal rouge moins fréquent chez les groupes recevant 0,015 et 0,075 mg/kg.	Nodules mammaires chez trois animaux à la dose de 0,075 mg/kg, un à la dose de 0,003 mg/kg et un à la dose de 0,015 mg/kg.
	Lévonorgestrel Orale - mg/kg 1,0	cyclique (21 jours) pendant 10 ans (120 mois)	Écoulement vaginal rouge plus fréquent durant la période sans hormones. Hausse du taux de fibrinogène.	Nodule mammaire chez un animal.
SOURIS 40/sexe/dose	I Norgestrel II Éthinylœstradiol III Norgestrel + éthinyloœstradiol (10+1) Orale - mg/kg 0,02 + 0,002 0,7 + 0,07 2,0 + 0,2 3,0 + 0,3	80 semaines	Éthinylœstradiol : diminution du gain de poids dans les groupes recevant les trois plus fortes doses. Association : diminution du gain de poids dans les groupes recevant les trois plus fortes doses. Norgestrel : aucun effet.	Éthinylœstradiol : augmentation significative de tumeurs malignes; lymphocarcinomes chez les mâles; tumeurs interstitielles chez les femelles. Association : aucune différence. Norgestrel : aucun effet tumorigène significatif.

**Tableau 8 : TOXICITÉ CHRONIQUE**

ESPÈCE	MÉDICAMENTS – DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	DURÉE D'ADMINISTRATION	SYMPTÔMES	HISTOPATHOLOGIE
RAT 40/sexe/dose	I Norgestrel II Éthinylœstradiol III Norgestrel + éthinyloestradiol (10+1) Orale - mg/kg 0,02 + 0,002 0,5 + 0,05 2,0 + 0,2	104 semaines	Norgestrel : aucun effet. Éthinylœstradiol : diminution du gain de poids fonction de la dose. Association : diminution du gain de poids fonction de la dose.	Augmentation significative de tumeurs mammaires malignes et bénignes par rapport aux animaux témoins chez les mâles et les femelles recevant les deux plus fortes doses d'éthinylœstradiol seul ou combiné au norgestrel. Altérations hématologiques : un cas de leucémie dans le groupe recevant la faible dose de l'association.
CHIEN 12 femelles/dose	I Norgestrel II Éthinylœstradiol III Norgestrel + Éthinylœstradiol Orale - mg/kg I 0,1-0,25 II 0,01 III 0,1 + 0,025 0,1 + 0,01 0,25 + 0,025	7 ans	Norgestrel : augmentation du poids corporel à la dose de 0,1 mg/kg. Hausse légère ou moyenne du taux de SGPT dans les groupes traités; augmentation du taux de fibrinogène chez certains animaux. Inhibition de l'œstrus avec le norgestrel seul ou combiné à l'éthinylœstradiol.	Norgestrel : augmentation d'adénomes mammaires fonction de la dose. Indication possible d'une augmentation d'adénomes bénins et de papillomes intra-canalaires après l'administration de fortes doses de norgestrel.

---

**Tableau 8 : TOXICITÉ CHRONIQUE**


---

ESPÈCE	MÉDICAMENTS – DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	DURÉE D'ADMINISTRATION	SYMPTÔMES	HISTOPATHOLOGIE
SINGE RHÉSUS 16 femelles/dose	I Norgestrel	10 ans	Augmentation de l'accroissement pondéral dans le groupe recevant 0,5 mg/kg de norgestrel. Hausse du taux de fibrinogène chez les singes recevant le norgestrel seul ou en association avec l'éthinylœstradiol. Incidence plus élevée de dépigmentation rétinienne dans les groupes traités par l'éthinylœstradiol seul ou combiné au norgestrel.	Aucune anomalie.
	II Éthinylœstradiol			
	III Norgestrel + éthinyloestradiol			
	Orale - mg/kg			
	I 0,02, 0,1, 0,5			
	II 0,002, 0,01, 0,05			
III 0,02 + 0,002 0,1 + 0,01 0,5 + 0,05				

---

### **Reproduction et tératologie**

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

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

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

## RÉFÉRENCES

1. Allen HH. Clinical assessment of a low dose estrogen low dose progestogen combined oral contraceptive. *Curr Med Res Opin.*1974; 2:101-108.
2. Binkley KE, Davis A, 3<sup>rd</sup>. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(3);546-50. estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(3);546-50.
3. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114(4);294-8.
4. Boyo EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1994; 140(3):268-78.
5. Dionne P, Vickerson F. A double-blind comparison of two oral contraceptives containing 50 mcg and 30 mcg ethinyl estradiol. *Curr Ther Res.* 1974; 16:281-288.
6. Drugs taken with oral contraceptives. *Br Med J.* 1967; 1:287.
7. Fotherby K. A metabolic assessment of different oral contraceptives. *J Obstet Gynecol.* 1983; 3, Suppl. 2:S77-S82.
8. Fotherby K. Oral contraceptives, lipids and cardiovascular disease. *Contraception.* 1985; 31(4):367-394.
9. Francis WG, Dalziel D. Accidental ingestion of oral contraceptives by children. *Can Med Assoc J.* 1965; 92:191.
10. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37(5):668-73.
11. Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B, Anyaoku V, Devenport M, Wynn V. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med.* 1990; 323:1375-1381.
12. Goldzieher JW. Advances in oral contraception. An international review of levonorgestrel and ethinyl estradiol. *J Reprod Med.* 1983; 28(1), Suppl.:53-56.

13. Greenblatt RB. An interpretation of oral contraceptive epidemiologic studies. In: Brosens I, ed. *New considerations in oral contraception*. New York: Biomedical Information Corporation Publications, 1982: 3-20.
14. Guillebaud J. The 150/30 formulation: experience in the United Kingdom. *J Reprod Med*. 1983; 28(1):66-70.
15. Haspels AA. Clinical experience with a low-dose contraceptive agent: European studies. *J Reprod Med*. 1983; 28(1):71-76.
16. Heikkila K, Haukkamaa M, Luukkainen T. Levonorgestrel in milk and plasma of breast-feeding women with a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception*. 1982; 25(1):41-49.
17. Hull VJ: The effects of hormonal contraceptives on lactation: Current findings, methodological considerations, and future priorities. *Stud Fam Plann* 12(4): 134-155, 1981.
18. Jones RC, Singer AC, Edgren RA. The biological activities of norgestrel and its enantiomers. *Int J Fertil*. 1979; 24(1):39-43.
19. Jones RC, Corbin A. Preclinical endocrinology of levonorgestrel, an orally active progestational agent. (Données internes.) Wyeth-Ayerst Canada Inc., North York, Ontario, Canada. 1981.
20. Koetsawang S: The effects of contraceptive methods on the quality and quantity of breast milk. *Int J Gynecol Obstet* 25(Suppl) 1987: 115-127.
21. Logan RF, Kay CR. Oral contraception, smoking and inflammatory bowel disease-findings in the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. *Int J Epidemiol* 1989;18(1):105-7.
22. Lonnerdal B et al: Effect of oral contraceptives on composition and volume of breast milk. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 816-824.
23. Moggia AV. Contraception with levonorgestrel, 0.15 mg, and ethinyl estradiol, 0.03 mg: clinical studies in Latin America. *J Reprod Med*. 1983; 28(1):77-80.
24. Multi-centre clinical trial (levonorgestrel 0.15 mg + ethinyl estradiol 0.03 mg). U.S.A. (Données internes.) Wyeth-Ayerst Canada Inc., North York, Ontario, Canada.
25. Nilsson S et al: Ethinyl estradiol in human milk and plasma after oral administration. *Contraception* 1978; 17(2): 131-139.

26. Nilsson S et al: d-Norgestrel concentrations in maternal plasma, milk and child plasma during administration of oral contraceptives to nursing women. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129(2): 178-184.
27. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angiodema; a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161(20):2417-29.
28. Contraceptifs oraux, rapport 1994 : Rapport du Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction présenté à la Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada.
29. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray R, Hsu J-P, Vessey MP. General summary of findings; general conclusions; implications, In: The Walnut Creek Contraceptive Drug Study; a prospective study of the side effects of oral contraceptives. Volume III: An interim report; a comparison of disease occurrence leading to hospitalization or death in users and nonusers of oral contraceptives. NIH Publication No. 81-564. Bethesda (MD): US Department of Health, Education, and Welfare, Centre for Population Research; 1981. p. 211-38.
30. Realini JP, Goldzieher JW. Oral contraceptives and cardiovascular disease: a critique of the epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol*. 1985; 152(6):729-798.
31. Rozenbaum H. Relationships between chemical structure and biological properties of progestogens. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 142(6), Part 2:719-724.
32. Sondheimer S. Metabolic effects of the birth control pill. *Clin Obstet Gynecol*. 1981; 24(3):927-941.
33. Sturtevant FM. Breast cancer and oral contraceptives. (Correspondence). *Lancet*. November 12, 1983; 1145.
34. Sturtevant FM. Breast cancer and oral contraceptives: critique of the proposition that high potency progestogen products confer excess risk. *Biomed Pharmacother*. 1984; 38:371-379.
35. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of oral contraceptive use on reoperation following surgery for Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992; 37(9):1377-82.
36. The Centres for Disease Control, Cancer and Steroid Hormone Study. Long-term oral contraceptive use and the risk of breast cancer. *JAMA*. 1983; 249:1591-1595.
37. Toddywalla VS et al: Release of 19-nor-testosterone type of contraceptive steroids through different drug delivery systems into serum and breast milk of lactating women. *Contraception* 1980; 21(3): 217-223.

38. Toxicity of oral contraceptives. *Br Med J*. 1967; 1:38.
39. Vessey M, Jewell D, Smith A, Yeates D, McPherson K. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives; findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292 (6528):1101-3.
40. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva:World Health Organization, Reproductive Health and research; 2004:1-176.
41. Woutersz TB. A new low estrogen, low progestogen combined oral contraceptive. *Curr Med Res Opin*. 1974; 2:95.
42. MONOGRAPHIE DE PRODUIT Pr<sup>r</sup>MIN-OVRAL<sup>MD</sup> 21 et Pr<sup>r</sup>MIN-OVRAL<sup>MD</sup> 28 (150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylœstradiol) M.D. de Wyeth, Date de révision : Le 4 decembre 2018, Numéro de contrôle : 219902.

**IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT****PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS À L'UTILISATRICE****PrOVIMA<sup>MD</sup> 21 et PrOVIMA<sup>MD</sup> 28**

Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol, USP

**Comprimés renfermant 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylœstradiol**

La présente notice est la troisième partie de la Monographie de produit » publiée au moment où OVIMA<sup>MD</sup> a été homologué au Canada, et s'adresse précisément aux utilisatrices. Cette notice est un résumé et ne contient pas tous les renseignements sur OVIMA<sup>MD</sup>. 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 :**

- Pour prévenir la grossesse.

**Les effets de ce médicament :**

OVIMA<sup>MD</sup> est une pilule anticonceptionnelle (contraceptif oral) qui contient deux hormones sexuelles féminines (le lévonorgestrel et l'éthinylœstradiol).

On a démontré que ce produit est très efficace pour prévenir la grossesse, lorsqu'il est pris selon les directives du médecin. La grossesse comporte toujours plus de risques que le fait de prendre des contraceptifs oraux, sauf chez les fumeuses de plus de 35 ans.

**Les contraceptifs oraux agissent en inhibant la libération mensuelle d'un ou de plusieurs ovules par les ovaires. Certaines études ont révélé des modifications de l'endomètre (revêtement de l'utérus) et du mucus produit par le col utérin (ouverture de l'utérus) lors de l'utilisation de contraceptifs oraux.**

**Efficacité des contraceptifs oraux**

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

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

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

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

**Autres moyens de prévenir la grossesse**

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

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

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

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

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

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

La pilule anticonceptionnelle ne convient pas à toutes les femmes. Des effets secondaires graves peuvent survenir chez un petit nombre d'entre elles. Votre médecin sera en mesure de vous dire s'il y a des risques dans votre cas. Si vous

consultez un autre médecin, dites-lui que vous prenez un contraceptif oral en précisant qu'il s'agit d'OVIMA<sup>MD</sup>. La prise de contraceptifs oraux doit toujours se faire sous surveillance médicale.

**Ne prenez pas OVIMA<sup>MD</sup>** si vous avez actuellement, ou avez eu dans le passé, l'une des affections suivantes :

- crise cardiaque, douleur à la poitrine (angine) ou accident vasculaire cérébral;
- caillots de sang dans les jambes (thrombophlébite), les poumons (embolie pulmonaire), les yeux ou ailleurs;
- troubles de la coagulation sanguine héréditaires ou acquis;
- cancer du sein ou des organes génitaux, confirmé ou présumé, ou certains cancers œstrogénodépendants;
- saignements vaginaux inexplicables (jusqu'à ce que votre médecin pose un diagnostic);
- perte partielle ou totale de la vue, ou d'autres troubles de la vision causés par une maladie vasculaire;
- maladie du foie ou tumeur du foie bénigne ou maligne;
- jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux) ou maladie du foie encore active;
- valvulopathie ou trouble du rythme cardiaque d'origine thrombogène;
- diabète ayant des répercussions sur votre circulation;
- migraines accompagnées de symptômes neurologiques, et notamment d'aura (trouble visuel ou sensoriel);
- hypertension non maîtrisée;
- hypersensibilité (allergie) à l'un des composants de OVIMA<sup>MD</sup> (comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol) (voir *Les ingrédients non médicinaux importants*);
- Grossesse confirmée ou présumée. Ne prenez pas de contraceptifs oraux si vous croyez être enceinte. Ils n'empêcheront pas la grossesse de se poursuivre. Aucune donnée ne prouve toutefois que les contraceptifs oraux peuvent causer du tort à l'enfant à naître s'ils sont pris par inadvertance en début de grossesse;
- Pancréatite associée à une hypertriglycéridémie grave. La pancréatite est une inflammation du pancréas qui se manifeste par une douleur abdominale. L'hypertriglycéridémie grave correspond à un taux très élevé de triglycérides dans le sang pouvant ne comporter aucun symptôme.
- hépatite C pour laquelle vous recevez un traitement anti-VHC (virus de l'hépatite C) composé d'une association d'ombitasvir, de paritaprévir, de ritonavir et de dasabuvir, avec ou sans ribavirine.

#### **Les ingrédients médicinaux :**

Lévonorgestrel et éthinylœstradiol

#### **Les ingrédients non médicinaux importants :**

Chaque comprimé d'OVIMA<sup>MD</sup> renferme de l'amidon de maïs, de la crospovidone, du lactose monohydraté, de la povidone et du stéarate de magnésium.

Les comprimés inactifs du régime de 28 jours renferment de l'amidon de maïs, de la crospovidone, du lactose anhydre, de la laque rouge n° 3 FD&C, de la povidone et du stéarate de magnésium.

#### **La présentation :**

OVIMA<sup>MD</sup> (comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol) est offert en emballage de 21 jours (OVIMA<sup>MD</sup> 21) et en emballage de 28 jours (OVIMA<sup>MD</sup> 28)

OVIMA<sup>MD</sup> 21 : Chaque emballage contient 21 comprimés blancs. Chaque comprimé blanc renferme 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylœstradiol.

OVIMA<sup>MD</sup> 28 : Chaque plaquette alvéolée contient 21 comprimés blancs et 7 comprimés roses. Chaque comprimé blanc renferme 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylœstradiol. Les comprimés roses sont inactifs (ils ne contiennent aucune hormone).

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

##### **Mises en garde et précautions importantes**

**Le tabagisme augmente le risque d'effets indésirables cardiovasculaires graves. Le risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux de plus de 35 ans. Les femmes qui utilisent un contraceptif oral ne devraient pas fumer.**

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

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

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

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de commencer à prendre OVIMA<sup>®</sup> si l'une des situations suivantes s'applique à votre cas :**

- Seins
  - antécédents familiaux très marqués de cancer du sein,
  - anomalies touchant le sein telles que douleur, écoulement mamelonnaire, induration ou masse.
 Dans certaines circonstances, il peut y avoir des avantages à prendre des contraceptifs oraux et dans d'autres, il peut y avoir des effets indésirables.
- Diabète
- Hypertension
- Taux anormal de lipides dans le sang (cholestérol ou triglycérides élevés)

- Tabagisme
- Maladie cardiaque ou rénale
- Épilepsie ou crises convulsives
- Antécédents de dépression
- Fibromes utérins
- Affection de la vésicule biliaire ou du pancréas
- Antécédents de maladie du foie ou de jaunisse
- Antécédents familiaux de caillots de sang, de crises cardiaques ou d'accidents vasculaires cérébraux
- Grossesse possible ou allaitement
- Lupus érythémateux disséminé
- Maladie inflammatoire de l'intestin telle que la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse
- Syndrome hémolytique et urémique
- Drépanocytose
- Trouble touchant les valves cardiaques ou rythme cardiaque irrégulier
- Port de lentilles cornéennes
- Obésité
- Hépatite C

Si vous consultez un autre médecin, dites-lui que vous prenez OVIMA®.

Si vous devez subir un prélèvement sanguin aux fins d'analyses de laboratoire, veuillez en aviser votre médecin, étant donné que les contraceptifs hormonaux peuvent modifier les résultats de certaines analyses sanguines.

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

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

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

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

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

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

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

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

N'importe laquelle de ces manifestations peut entraîner la mort ou l'invalidité. Des caillots peuvent également se former, bien que rarement, dans les vaisseaux sanguins de l'œil, ce qui peut provoquer la cécité ou une dégradation de la vue, ou encore dans un vaisseau sanguin qui alimente un bras ou une jambe, ce qui peut causer des lésions et même entraîner la perte de ce membre.

Le risque de formation de caillots semble augmenter avec la dose d'œstrogène dans la préparation. **Il est donc important d'utiliser la plus petite dose d'œstrogène possible.**

#### **2. Cancer du sein**

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

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

les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'utilisation de contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Un diagnostic précoce peut toutefois réduire l'effet du cancer du sein sur l'espérance de vie d'une femme. Les risques liés aux contraceptifs oraux semblent toutefois faibles; toutes les femmes devraient se faire examiner les seins annuellement par un médecin.

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

### 3. Cancer du col utérin

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

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

### 4. Tumeurs du foie

L'utilisation de courte et de longue durée des contraceptifs oraux a été liée à la formation de tumeurs du foie ou de lésions hépatocellulaires (p. ex. hépatite, dysfonctionnement hépatique). Ces tumeurs sont extrêmement rares.

Consultez immédiatement votre médecin si vous ressentez une douleur intense ou une masse dans votre abdomen.

### 5. Maladie de la vésicule biliaire

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

### 6. Utilisation pendant la grossesse

La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptifs oraux. Ils n'empêcheront pas la grossesse de se poursuivre. Toutefois, rien n'indique que les contraceptifs oraux ont des effets néfastes sur le fœtus. Avant de prendre tout médicament pendant la grossesse, vous devriez consulter votre médecin

pour savoir si son utilisation comporte des risques pour l'enfant à naître.

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

Votre médecin vous indiquera à quel moment vous pourrez commencer à utiliser OVIMA<sup>MD</sup> après un accouchement, une fausse couche ou un avortement thérapeutique.

### 8. Grossesse après avoir cessé de prendre OVIMA<sup>MD</sup>

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

### 9. Utilisation pendant l'allaitement

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent interagir avec les contraceptifs oraux et réduire leur efficacité à prévenir les grossesses ou occasionner des saignements. Il se peut que vous deviez utiliser une méthode contraceptive non hormonale si vous prenez des médicaments qui réduisent l'efficacité des contraceptifs oraux.

### Médicaments susceptibles d'interagir avec OVIMA<sup>MD</sup> :

- les antiépileptiques tels que les barbituriques (comme le phénobarbital), la phénytoïne, la primidone, le topiramate et la carbamazépine;
- certains médicaments utilisés pour le traitement de la tuberculose (comme la rifampicine et la rifabutine);
- certains médicaments contre l'infection au VIH ou le sida, tels que le ritonavir;
- les plantes médicinales comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*);
- les antibiotiques (comme les pénicillines et les tétracyclines) utilisés contre les maladies infectieuses;
- la cyclosporine;
- les antifongiques (la griséofulvine);
- les hypocholestérolémifiants (p. ex. le clofibrate);

## IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- les antihypertenseurs (contre l'hypertension);
- les antidiabétiques et l'insuline (pour le diabète);
- la prednisone;
- les sédatifs et les hypnotiques (p. ex. les benzodiazépines, les barbituriques, l'hydrate de chloral, le glutéthimide et le méprobamate);
- les antidépresseurs (p. ex. la clomipramine);
- d'autres médicaments tels que la phénylbutazone, les analgésiques, le modafinil, la troléandomycine, la vitamine E et la vitamine B<sub>12</sub>.
- les médicaments contre le virus de l'hépatite C (VHC) comme l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir, avec ou sans la ribavirine.

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments ou des plantes médicinales, qu'ils vous aient été prescrits ou non, veuillez en informer votre médecin et votre pharmacien. Vous devez aussi informer tout autre médecin ou tout dentiste qui vous prescrit un médicament (ou le pharmacien qui vous le remet) que vous utilisez OVIMA<sup>MD</sup>. Ils vous diront si vous devrez utiliser un moyen de contraception d'appoint et, le cas échéant, pendant combien de temps.

*Cette liste de médicaments susceptibles d'interagir avec OVIMA<sup>MD</sup> n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin pour en savoir plus sur les interactions médicamenteuses.*

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### Posologie habituelle :

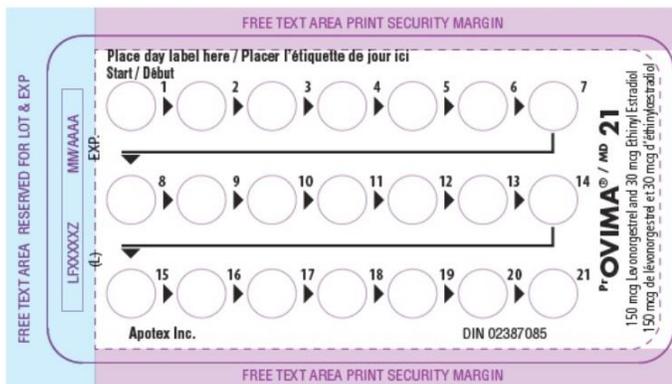
#### COMMENT UTILISER OVIMA<sup>MD</sup> :

##### 1. LISEZ CES INSTRUCTIONS :

- avant de commencer à prendre les comprimés et
- chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

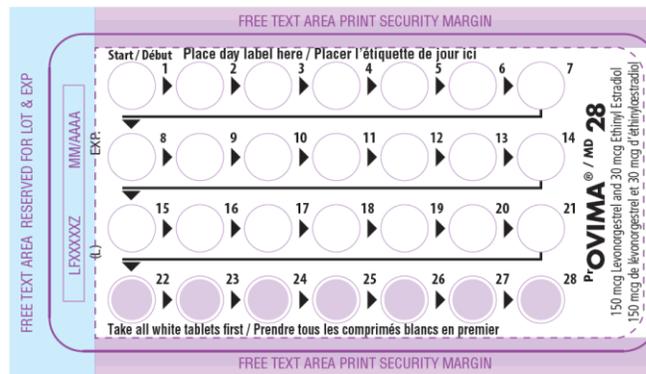
##### 2. VÉRIFIEZ SI VOTRE DISTRIBUTEUR contient 21 ou 28 comprimés :

- Distributeur de 21 comprimés : 21 comprimés actifs (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines, et aucun comprimé à prendre pendant une semaine;



ou

- Distributeur de 28 comprimés : 21 comprimés actifs (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et 7 comprimés « de rappel » (sans hormones) à prendre chaque jour pendant une semaine.



#### MODE D'EMPLOI DE CET AUTOCOLLANT :

MON/LUN	TUE/MAR	WED/MER	THU/JEU	FRI/VEN	SAT/SAM	SUN/DIM
TUE/MAR	WED/MER	THU/JEU	FRI/VEN	SAT/SAM	SUN/DIM	MON/LUN
WED/MER	THU/JEU	FRI/VEN	SAT/SAM	SUN/DIM	MON/LUN	TUE/MAR
THU/JEU	FRI/VEN	SAT/SAM	SUN/DIM	MON/LUN	TUE/MAR	WED/MER
FRI/VEN	SAT/SAM	SUN/DIM	MON/LUN	TUE/MAR	WED/MER	THU/JEU
SAT/SAM	SUN/DIM	MON/LUN	TUE/MAR	WED/MER	THU/JEU	FRI/VEN
SUN/DIM	MON/LUN	TUE/MAR	WED/MER	THU/JEU	FRI/VEN	SAT/SAM

Retirez l'autocollant correspondant au jour de la semaine durant lequel vous avez l'intention de commencer votre contraceptif oral. Placez l'autocollant dans l'espace fourni pour les jours de la semaine, et veillez à ce qu'il soit bien aligné avec les pilules. Cet autocollant vous aidera à vous souvenir de prendre votre pilule chaque jour.

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

4. Si vous devez recevoir un traitement médical, quel qu'il soit, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez un contraceptif oral.

5. BEAUCOUP DE FEMMES ONT DE LÉGERS SAIGNEMENTS OU DES NAUSÉES AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS. Si vous avez mal au cœur, n'arrêtez pas de prendre OVIMA<sup>MD</sup>; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. Si votre état ne s'améliore pas, consultez votre médecin ou passez à votre clinique.

6. L'OUBLI DE COMPRIMÉS PEUT ÉGALEMENT CAUSER DE LÉGÈRES PERTES DE SANG, même si

vous prenez plus tard les comprimés omis. Vous pourriez avoir mal au coeur les jours où vous prenez deux comprimés pour compenser un oubli.

**7. SI VOUS NÉGLIGEZ DE PRENDRE VOS COMPRIMÉS, À QUELQUE MOMENT QUE CE SOIT, VOUS POURRIEZ DEVENIR ENCEINTE. VOUS COUREZ LE PLUS GRAND RISQUE DE DEVENIR ENCEINTE :**

- lorsque vous commencez un distributeur avec du retard, ou
- lorsque vous négligez de prendre des comprimés 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 et un spermicide en mousse ou en gelée), par mesure de précaution en cas d'oubli, et
- **UN AUTRE DISTRIBUTEUR PLEIN.**

**9. SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU DE LA DIARRHÉE OU QUE VOUS PRENEZ CERTAINS MÉDICAMENTS**, notamment des antibiotiques, votre contraceptif oral sera peut-être moins efficace. Utilisez une méthode auxiliaire, comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou vous rendre à votre clinique.

**10. SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UN COMPRIMÉ DEUX MOIS DE SUITE**, discutez avec votre médecin ou avec le personnel de votre clinique des moyens qui pourraient vous aider à y penser ou de la possibilité d'opter pour une autre méthode de contraception.

**11. SI VOUS AVEZ D'AUTRES QUESTIONS, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.**

**QUAND COMMENCER LE PREMIER DISTRIBUTEUR DE COMPRIMÉS**

**LISEZ CES INSTRUCTIONS :**

- avant de commencer à prendre les comprimés et
- chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

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

**A. CONTRACEPTIF COMBINÉ – RÉGIME DE 21 JOURS**

Avec ce type de contraceptif, vous prenez des comprimés pendant 21 jours et vous n'en prenez pas pendant 7 jours. Vous ne devez pas passer plus de sept jours de suite sans prendre de comprimés.

- 1. LE PREMIER JOUR DE VOS MENSTRUATIONS (SAIGNEMENT) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre les comprimés le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de vos menstruations. Si vos menstruations commencent un dimanche, commencez à prendre vos comprimés ce jour-là. Si la prise des comprimés OVIMA<sup>MD</sup> est commencée après le premier jour du premier cycle menstruel ou au postpartum, la fiabilité contraceptive d'OVIMA<sup>MD</sup> n'est assurée qu'après avoir pris les sept premiers comprimés actifs durant sept jours consécutifs. Les méthodes de contraception non hormonales (comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) devraient être utilisées au cours des 7 premiers jours de la prise des comprimés.
2. Prenez un comprimé à peu près à la même heure tous les jours pendant 21 jours; ENSUITE, NE PRENEZ PAS DE COMPRIMÉS PENDANT 7 JOURS. Commencez un nouveau distributeur le huitième jour. Vous serez probablement menstruée pendant les 7 jours où vous ne prenez pas de comprimés. (Cette menstruation peut être plus légère et de plus courte durée que vos menstruations habituelles).

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

1. Suivez les jours de la semaine (tel qu'indiqué sous les comprimés).
2. Finissez toujours de prendre les comprimés blancs avant de vous rendre à la semaine où vous ne prenez pas de comprimés.

**B. CONTRACEPTIF COMBINÉ – RÉGIME DE 28 JOURS**

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

- 1. LE PREMIER JOUR DE VOS MENSTRUATIONS (SAIGNEMENT) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre les comprimés le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de vos menstruations. Si vos menstruations commencent un dimanche, commencez à prendre vos comprimés ce jour-là. Si la prise des comprimés OVIMA<sup>MC</sup> est commencée après le premier jour du premier cycle menstruel ou au postpartum, la fiabilité contraceptive de OVIMA<sup>MC</sup> n'est assurée qu'après avoir pris les sept premiers comprimés actifs durant sept jours consécutifs. Les méthodes

de contraception non hormonales (comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) devraient être utilisées au cours des 7 premiers jours de la prise des comprimés.

2. Prenez un comprimé à peu près à la même heure tous les jours pendant 28 jours. Commencez un nouveau distributeur le jour suivant en **PRENANT SOIN DE NE PAS SAUTER DE JOURS**. Vos menstruations devraient survenir au cours des 7 derniers jours d'utilisation de ce distributeur.

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

1. Suivez les jours de la semaine (tel qu'indiqué sous les comprimés).
2. Finissez toujours de prendre les comprimés blancs avant de prendre les comprimés roses numérotés.

#### QUE FAIRE DURANT LE MOIS

1. **PRENEZ UN COMPRIMÉ À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE TOUS LES JOURS JUSQU'À CE QUE LE DISTRIBUTEUR SOIT VIDE.**
2. Essayez d'associer la prise de vos comprimés avec une activité régulière comme un repas ou le coucher.
3. Ne sautez pas de comprimés même si vous avez des saignements entre les menstruations ou des nausées.
4. Ne sautez pas de comprimés même si vous n'avez pas de relations sexuelles souvent.
5. **LORSQUE VOUS AVEZ TERMINÉ UN DISTRIBUTEUR DE**

##### • 21 COMPRIMÉS

ATTENDEZ SEPT JOURS avant d'en commencer un autre. Vous aurez vos menstruations durant cette semaine-là.

##### • 28 COMPRIMÉS

Commencez le nouveau distributeur **LE JOUR SUIVANT**. Prenez un comprimé tous les jours. Ne laissez pas passer une journée entre les deux distributeurs.

#### Surdosage :

Les symptômes d'un surdosage peuvent comprendre : nausées, vomissements, sensibilité des seins, étourdissements, douleur abdominale, somnolence et fatigue. Une hémorragie de retrait peut survenir chez la femme.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de OVIMA<sup>MD</sup> 21 ou OVIMA<sup>MD</sup> 28, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### Dose oubliée :

#### QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI

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

CYCLE DÉBUTANT UN DIMANCHE	CYCLE DÉBUTANT UN AUTRE JOUR QU'UN DIMANCHE
<b>Oubli d'un comprimé</b> Prenez-le aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux comprimés le même jour.	<b>Oubli d'un comprimé</b> Prenez-le aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux comprimés le même jour.
<b>Oubli de deux comprimés de suite</b> <b>Deux premières semaines</b> 1. Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli, et deux comprimés le jour suivant. 2. Ensuite, prenez un comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli.	<b>Oubli de deux comprimés de suite</b> <b>Deux premières semaines</b> 1. Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli, et deux comprimés le jour suivant. 2. Ensuite, prenez un comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli.
<b>Troisième semaine</b> 1. Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.	<b>Troisième semaine</b> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.
<b>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, contactez votre</b>	<b>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, contactez votre médecin ou votre clinique.</b>

<b>médecin ou votre clinique.</b>	
<b>Oubli de trois comprimés de suite ou plus</b>	<b>Oubli de trois comprimés de suite ou plus</b>
<b>N'importe quand au cours du cycle</b> 1. Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception uxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.	<b>N'importe quand au cours du cycle</b> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception uxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.
<b>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, contactez votre médecin ou votre clinique.</b>	<b>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, contactez votre médecin ou votre clinique.</b>

**REMARQUE – DISTRIBUTEUR DE 28 COMPRIMÉS:**

S'il vous arrive d'oublier l'un des 7 comprimés inactifs (sans hormones, servant simplement à vous faire garder l'habitude de prendre vos comprimés) au cours de la 4<sup>e</sup> semaine, vous n'avez qu'à jeter de manière sécuritaire le comprimé omis. Puis, continuez à prendre un comprimé 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 non hormonale (comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée), par mesure de précaution en cas d'oubli, et
- un autre distributeur plein.

**SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UN COMPRIMÉ DEUX MOIS DE SUITE, DISCUTEZ AVEC VOTRE MÉDECIN, OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE,**

des moyens qui pourraient vous aider à y penser, ou de la possibilité d'opter pour une autre méthode de contraception.

**Avantages non contraceptifs des contraceptifs oraux :**

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

- Les contraceptifs oraux combinés (estroprogestatifs) réduisent l'incidence du cancer de l'utérus et des ovaires.
- Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité de lésions bénignes (non cancéreuses) du sein et de kystes ovariens.
- Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus

réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive (causée par une carence en fer).

- L'utilisation des contraceptifs oraux peut réduire l'intensité des douleurs menstruelles et du syndrome prémenstruel (SPM).
- L'utilisation des contraceptifs oraux peut réduire la gravité de l'acné, de l'hirsutisme (croissance excessive des poils) et d'autres affections liées aux hormones masculines.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

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

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

On peut également observer des pertes de sang ou taches inattendues et des modifications du cycle menstruel habituel, mais ces effets secondaires disparaissent habituellement après les premiers cycles. Ils ne constituent pas une indication qu'il faut cesser de prendre le contraceptif oral. À moins de complications plus graves, la décision de cesser de prendre des contraceptifs oraux ou de changer de marque ne devrait être prise qu'après trois mois consécutifs d'utilisation. Certaines utilisatrices font de l'hypertension, ce qui peut les obliger à cesser d'utiliser les contraceptifs oraux.

Parmi les autres effets secondaires figurent :

- croissance de fibromes utérins préexistants;
- augmentation ou diminution de la croissance des poils, de la libido ou de l'appétit;
- pigmentation de la peau;
- maux de tête;
- résultats anormaux d'analyse du foie, nausées, vomissements, douleur intense ou masse dans l'abdomen;
- éruptions cutanées;
- infections vaginales.

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

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

**IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

<b>EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, À QUELLE FRÉQUENCE ILS SE MANIFESTENT ET COMMENT RÉAGIR</b>				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et communiquez d'urgence avec un médecin
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Humeur triste persistante			√
Peu fréquent	Douleur vive à la poitrine, Crachats sanglants, essoufflement soudain			√
	Douleur ou enflure aux jambes			√
	Douleur thoracique en étouffement ou serrement			√
	Mal de tête intense et soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissements ou évanouissement, troubles de la vue ou de la parole, ou encore faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe			√
	Perte soudaine de la vue, partielle ou complète			√
	Douleur abdominale, nausées, vomissements		√	

	émissions ou masse dans l'abdomen			
	Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			√
	Enflure inhabituelle des extrémités		√	
	Masse dans les seins		√	
	Saignement vaginal inattendu (anormal)		√	

*Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu lors de la prise d'OVIMA<sup>MD</sup>, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

**Déclaration des effets secondaires**

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

**Pour en savoir davantage au sujet d'OVIMA<sup>MD</sup> 21 et OVIMA<sup>MD</sup> 28 :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits->

[sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp](http://sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp)). Vous pouvez obtenir qui contient les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou Vous pouvez en téléphonant au fabricant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Date de révision : Le 14 juillet 2021