

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrINDAYO

Comprimés de 0,15 mg de lévonorgestrel et de 0,03 mg d'éthinylestradiol, USP
Contraceptif oral

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6.

Date de préparation :
Le 24 mars 2016

Date de révision :
Le 18 août 2021

Numéro de contrôle : 252157

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	30
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	35
SURDOSAGE.....	36
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	37
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	39
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	39
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	39
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	40
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	40
ESSAIS CLINIQUES	42
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	45
MICROBIOLOGIE.....	47
TOXICOLOGIE.....	47
RÉFÉRENCES.....	48
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR CONSOMMATEURS	52

Pr **INDAYO**

Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol, USP
0,15 mg et 0,03 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Comprimé 0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol	Lactose monohydraté <i>Pour une liste complète des excipients, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les comprimés Indayo (lévonorgestrel et éthinylestradiol USP) sont indiqués pour :

- la prévention de la grossesse.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de contraceptifs oraux est contre-indiqué chez les femmes qui répondent aux critères ci-dessous.

- Les patientes qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, consulter la section **Présentation, composition et conditionnement** de la monographie de produit;
- Antécédents ou épisode actuel de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques;
- Antécédents ou épisode actuel de troubles vasculaires cérébraux;
- Antécédents ou épisode actuel d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie;
- Cardiopathie valvulaire avec complications;
- Affection hépatique évolutive, antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes, ou présence de telles tumeurs;
- Ictère stéroïdodépendant, ictère cholestatique ou antécédents d'ictère lors d'une grossesse;
- Cancer du sein diagnostiqué ou présumé;
- Cancer de l'endomètre ou autre néoplasie œstrogénodépendante confirmée ou présumée;
- Saignement vaginal anormal d'étiologie indéterminée;
- Toute lésion oculaire attribuable à une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel;
- Grossesse présumée ou confirmée;
- Présence de facteurs de risque graves ou multiples de thrombose veineuse ou artérielle

tels que :

- diabète sucré s'accompagnant de symptômes vasculaires;
 - hypertension grave (valeurs persistantes de $\geq 160/100$ mm Hg);
 - dyslipoprotéinémie grave;
 - prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que la mutation du facteur V Leiden et la résistance à la protéine C activée (PCA), une carence en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S, une hyperhomocystéinémie (p. ex. due aux mutations MTHFR C677T ou A1298), une mutation G20210A du gène de la prothrombine ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique);
 - intervention chirurgicale majeure associée à un risque accru de thromboembolie postopératoire;
 - immobilisation prolongée;
 - tabagisme important (> 15 cigarettes par jour) et âge supérieur à 35 ans.
- Antécédents ou épisode actuel de migraines s'accompagnant de symptômes neurologiques focaux.
 - Utilisation d'associations médicamenteuses contre l'hépatite C contenant du glécaprévir/pibrentasvir et du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir en raison d'une hausse possible des enzymes hépatiques.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque s'accroît avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux âgées de plus de 35 ans. Pour cette raison, l'emploi des produits contraceptifs oraux, y compris Indayo, est contre-indiqué chez les femmes fumeuses âgées de plus de 35 ans (voir **Contre-indications** et **Système cardiovasculaire**).

Les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les maladies transmises sexuellement (MTS), y compris le VIH/sida. Pour obtenir une protection contre les MTS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex **CONJOINTEMENT AVEC** la prise d'un contraceptif oral.

L'emploi de Indayo est associé à une exposition hormonale annuelle accrue par rapport aux contraceptifs oraux mensuels classiques ayant une teneur similaire en œstrogènes et en progestatifs de synthèse (9 semaines additionnelles d'exposition hormonale par année). Bien que cette exposition accrue puisse entraîner un risque additionnel d'affections thrombotiques et thromboemboliques, les essais sur les comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol menés jusqu'ici n'ont pas permis d'établir ce risque, ni de l'exclure.

Généralités

Cesser le traitement dès le premier signe de l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

A. Troubles thromboemboliques et cardiovasculaires tels que : thrombophlébite, embolie pulmonaire, troubles vasculaires cérébraux, ischémie myocardique, thrombose mésentérique et thrombose rétinienne.

B. États prédisposant à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire (p. ex. immobilisation après un accident ou alitement prolongé en raison d'une maladie). Le recours à d'autres méthodes contraceptives non hormonales devrait être envisagé en attendant le retour à une activité normale. Pour l'utilisation des contraceptifs oraux lorsqu'une intervention chirurgicale est envisagée, voir la section **Considérations périopératoires** ci-dessous.

C. Anomalies de la vue – perte partielle ou complète

D. Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques

E. Céphalées intenses d'étiologie inconnue ou aggravation de migraines préexistantes

Le contraceptif oral Indayo

Indayo est administré selon un cycle de 91 jours (84 jours de comprimés actifs dosés à 0,15 mg de lévonorgestrel et à 0,03 mg d'éthinylestradiol suivis de 7 jours de comprimés placebo). La possibilité d'une grossesse doit être éliminée en cas de saignements ou de microorragies imprévus, d'aménorrhée ou d'absence de saignements de retrait, ou de signes et de symptômes de grossesse.

Les renseignements suivants proviennent d'essais menés sur des contraceptifs oraux combinés. L'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné est associée à un risque accru de divers troubles graves, notamment d'infarctus du myocarde, de thromboembolie, d'accident vasculaire cérébral, de néoplasie hépatique et de maladie de la vésicule biliaire, même si le risque de morbidité grave et de mortalité est faible chez les femmes en bonne santé qui ne présentent pas de facteur de risque sous-jacents. Le risque de morbidité et de mortalité augmente considérablement en présence d'autres facteurs de risque comme l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité et le diabète.

L'information de la section suivante provient principalement d'essais menés auprès de femmes qui prenaient des contraceptifs oraux combinés ayant une teneur plus élevée en œstrogène et en progestatif que les contraceptifs oraux qui sont couramment utilisés de nos jours. L'effet à long terme des contraceptifs hormonaux combinés à prise orale contenant de plus faibles doses d'œstrogène et de progestatif reste à déterminer.

Carcinogénèse et mutagénèse

Cancer du sein

Le vieillissement et des antécédents familiaux marqués sont les facteurs de risque les plus importants associés à l'apparition du cancer du sein. Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme tardive. Les femmes susceptibles de présenter un risque accru de cancer du sein avant la ménopause sont les utilisatrices à long

terme de contraceptifs oraux (plus de huit ans) et celles qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'emploi d'un contraceptif oral peut accélérer la progression d'un cancer du sein existant, mais non encore diagnostiqué. Comme l'augmentation potentielle du risque liée à la prise d'un contraceptif oral reste faible, il n'y a aucune raison à l'heure actuelle de modifier les habitudes de prescription.

Il faut montrer aux femmes qui prennent des contraceptifs oraux comment pratiquer l'auto-examen des seins et leur dire de prévenir leur médecin dès qu'elles remarquent la présence d'une masse. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé, car s'il y avait apparition d'un cancer du sein, la prise de médicaments contenant des œstrogènes pourrait causer une progression rapide du cancer.

Cancer du col de l'utérus

Certaines études portent à croire que l'utilisation d'un contraceptif oral a été associée à une augmentation du risque de néoplasie cervicale intraépithéliale ou de cancer envahissant du col de l'utérus chez certaines femmes. Cependant, on continue de débattre la mesure dans laquelle ce phénomène est attribuable à des différences dans le comportement sexuel et à d'autres facteurs.

Carcinome hépatocellulaire

L'utilisation d'un contraceptif oral peut être associée à l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire. Le risque semble augmenter en fonction de la durée d'utilisation du contraceptif oral. Toutefois, le risque attribuable (incidence excédentaire) de cancer du foie chez les utilisatrices de contraceptifs oraux est extrêmement faible.

Voir également la section **Toxicologie** de la **Partie II de la monographie de produit**.

Cardiovasculaire

Voir également les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Encadré Mises en garde et précautions importantes, Généralités, Hématologique et Ophtalmologique

L'emploi de Indayo est associé à une exposition hormonale annuelle accrue par rapport aux contraceptifs oraux mensuels classiques ayant une teneur similaire en œstrogènes et en progestatifs de synthèse (9 semaines additionnelles d'exposition hormonale par année). Même si cette exposition accrue peut entraîner un risque additionnel d'affections thrombotiques et thromboemboliques, les essais sur les comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol menés jusqu'ici n'ont pas permis d'établir ce risque, ni de l'exclure. Au cours d'essais cliniques, deux cas d'embolie pulmonaire et un cas d'infarctus du myocarde ont été signalés chez des femmes prenant des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol. Le bilan de coagulation n'a pas été évalué lors de la prise de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol.

Après la commercialisation du médicament, des cas d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire ont été signalés chez des utilisatrices de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol.

Il est recommandé au médecin prescripteur d'évaluer soigneusement le risque initial et cumulatif de thromboembolie et de discuter de ce risque avec la patiente avant de prescrire Indayo.

Facteurs prédisposant à la coronaropathie

Le tabagisme augmente le risque de réactions cardiovasculaires graves et de mortalité. Les contraceptifs oraux augmentent davantage ce risque, en particulier avec la progression de l'âge. Il existe des données convaincantes pour limiter à 35 ans l'âge d'utilisation des contraceptifs oraux chez les fumeuses.

Les autres facteurs qui exposent d'une manière indépendante les femmes à un risque élevé de maladie cardiovasculaire sont notamment le diabète, l'hypertension, les anomalies du bilan lipidique, ou des antécédents familiaux de ces troubles. Cependant, on ignore si la prise de contraceptifs oraux accentue ce risque chez les femmes atteintes de ces troubles.

Chez les non-fumeuses de tout âge à faible risque de maladie cardiovasculaire, les bienfaits de la contraception orale l'emportent sur les risques cardiovasculaires possibles associés aux préparations à faible teneur hormonale. Par conséquent, ces femmes peuvent prendre des contraceptifs oraux jusqu'à la ménopause.

Thromboembolie

Voir la section **Hématologique**.

Hypertension

Les femmes qui présentent une hypertension essentielle bien maîtrisée peuvent prendre des contraceptifs oraux, mais seulement si elles font l'objet d'une étroite surveillance. Toute élévation importante de la tension artérielle associée à la prise du médicament chez une femme préalablement normo- ou hypertendue commande l'arrêt du traitement.

Endocrinien/métabolisme

Diabète

Les contraceptifs oraux actuels à faible dose ont un effet minimal sur le métabolisme des glucides. Les diabétiques ou les femmes ayant des antécédents familiaux de diabète doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin que toute détérioration du métabolisme des glucides puisse être décelée. Les femmes prédisposées au diabète peuvent utiliser un contraceptif oral si elles font l'objet d'une étroite surveillance. Les jeunes diabétiques, dont la maladie est récente et bien contrôlée, et qui ne présentent pas d'hypertension ni de manifestations d'atteinte vasculaire, comme des modifications du fond d'œil, doivent faire l'objet d'une surveillance plus fréquente pendant l'emploi d'un contraceptif oral.

Effets sur les lipides et autres effets métaboliques

Un faible pourcentage de femmes présentera une modification indésirable des taux de lipides lors de l'emploi de contraceptifs oraux. Les femmes présentant une dyslipidémie non maîtrisée devraient utiliser d'autres moyens de contraception. (Voir également la section CONTRE-INDICATIONS.) Des taux élevés de triglycérides plasmatiques pourraient entraîner une pancréatite ou d'autres complications.

Génito-urinaire

Saignements vaginaux et saignements irréguliers

Au cours de l'essai pivot contrôlé, 7,7 % des femmes prenant des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol ont cessé l'utilisation prématurément pour cause de saignements inacceptables comparativement à 1,8 % des femmes prenant le traitement de 28 jours.

Le pourcentage de femmes ayant présenté des saignements intermenstruels, des microrragies ou les deux est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Pourcentage de femmes ayant présenté des saignements intermenstruels, des microrragies ou les deux

Nombre de jours de saignements intermenstruels et/ou de microrragies	Pourcentage de femmes*	
	1 ^{er} cycle (n = 385)	4 ^e cycle (n = 261)
Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol		
≥ 7 jours	65 %	42 %
≥ 20 jours	35 %	15 %
Traitement de 28 jours	1 ^{er} au 4 ^e cycle (n = 194)	10 ^e au 13 ^e cycle (n = 158)
≥ 7 jours	38 %	39 %
≥ 20 jours	6 %	4 %

* D'après les microrragies ou les saignements ou les deux survenus du 1^{er} au 84^e jour d'un cycle de 91 jours chez les femmes prenant des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol et du 1^{er} au 21^e jour d'un cycle de 28 jours pendant 4 cycles chez les femmes prenant le traitement de 28 jours.

La présence de saignements vaginaux irréguliers persistants commande une investigation afin que l'on puisse exclure toute maladie sous-jacente.

Léiomyomes

Les femmes ayant des léiomyomes doivent être surveillées attentivement. Une augmentation soudaine du volume des léiomyomes, de la douleur ou de la sensibilité au toucher nécessite l'arrêt du traitement.

Hématologique

Des études épidémiologiques ont permis d'établir que l'incidence de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les utilisatrices de contraceptifs oraux à faible dose d'œstrogène (< 50 µg d'éthinylestradiol) se situe entre 20 et 40 cas par 100 000 années-femmes, quoique cette estimation du risque varie en fonction du progestatif. Cette incidence se compare à 5 à 10 cas par 100 000 années-femmes chez les non-utilisatrices.

L'utilisation de tout contraceptif oral combiné comporte un risque accru de TEV par rapport à la non-utilisation d'une telle méthode contraceptive. Le risque excédentaire de TEV est maximal

durant la première année d'emploi d'un contraceptif oral combiné. Le risque accru de TEV associé à la prise d'un contraceptif oral combiné est inférieur au risque de TEV associé à la grossesse, qui est évalué à 60 cas par 100 000 grossesses. La TEV est fatale dans 1 à 2 % des cas (voir la section Références, n° 10).

Autres facteurs de risque de TEV

De façon générale, les autres facteurs de risque de TEV sont les suivants (liste non exhaustive) : antécédents de TEV, obésité, antécédents familiaux de TEV (la survenue d'une TEV chez un proche parent à un jeune âge pourrait porter à croire à une prédisposition génétique), obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m²) et lupus érythémateux disséminé. L'âge et le tabagisme font également augmenter le risque de TEV. Il se peut que le risque de TEV augmente temporairement pendant une immobilisation prolongée, ou à la suite d'une intervention chirurgicale majeure ou d'un traumatisme. De plus, les patientes présentant des varices ou portant un plâtre à la jambe doivent faire l'objet d'une surveillance plus étroite.

Si l'on soupçonne une prédisposition héréditaire ou acquise à la TEV chez une femme, on doit lui recommander de consulter un spécialiste avant de décider de prendre un contraceptif oral quelconque.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Ictère

On ne doit prescrire des contraceptifs oraux qu'avec grande prudence aux patientes ayant déjà présenté un ictère et suivre celles-ci de très près. Une cholestase liée aux contraceptifs oraux a été documentée chez des femmes ayant des antécédents de cholestase gravidique. Chez des femmes ayant des antécédents de cholestase, cette affection peut réapparaître lors d'une utilisation subséquente de contraceptifs hormonaux.

L'apparition d'un prurit généralisé intense ou d'un ictère commande l'interruption du traitement jusqu'à ce que le problème soit résolu.

Si l'ictère se révèle de type cholestatique, la patiente ne doit pas reprendre le traitement. Les patientes qui prennent un contraceptif oral peuvent présenter une altération de la composition de la bile. On a également observé chez ces patientes une augmentation de l'incidence des calculs biliaires.

Nodules hépatiques

Des nodules hépatiques (adénome et hyperplasie nodulaire focale) ont été signalés, surtout chez les utilisatrices à long terme d'un contraceptif oral. Bien qu'extrêmement rares, ces nodules ont déjà causé des hémorragies intra-abdominales fatales, et il s'agit d'un facteur à prendre en considération en présence d'une masse ou d'une douleur aiguë à l'abdomen, ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

Risque de hausse de l'ALT en cas de traitement concomitant de l'hépatite C

En raison du risque de hausse de l'AST, la prise d'Indayo doit être interrompue avant le début d'un traitement de l'hépatite C par les associations glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'administration d'Indayo peut reprendre environ 2 semaines après la fin du traitement de l'hépatite C par les traitement d'association susmentionnés.

Système immunitaire

Œdème de Quincke

La prise d'œstrogènes exogènes peut exacerber les symptômes d'œdème de Quincke ou en provoquer, en particulier chez les femmes qui sont atteintes d'œdème de Quincke héréditaire ou acquis.

Chloasma

La prise de contraceptifs oraux combinés, dont Indayo, peut donner lieu à un chloasma, en particulier chez les femmes qui ont des antécédents de masque de grossesse. Les femmes chez qui le chloasma a tendance à se manifester devraient éviter l'exposition au soleil ou aux rayons ultraviolets durant la prise d'Indayo.

Affections de la vésicule biliaire

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

Neurologique

Migraines et céphalées

L'apparition ou l'exacerbation de migraines ou la survenue de céphalées inhabituelles, récurrentes, persistantes ou intenses, commandent l'interruption du traitement et l'investigation des causes. Les femmes atteintes de migraines (particulièrement si elles s'accompagnent d'une aura) qui prennent un contraceptif oral combiné peuvent présenter un risque accru d'accident vasculaire cérébral (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Ophthalmologique

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

Considérations périopératoires

La prise d'un contraceptif oral augmente le risque de complications thromboemboliques postchirurgicales. Si cela est possible, il est préférable d'interrompre l'utilisation des contraceptifs oraux et de leur substituer une autre méthode contraceptive au moins un mois avant une intervention chirurgicale MAJEURE non urgente. À la suite d'une intervention chirurgicale, la patiente doit attendre d'avoir eu ses menstruations une fois après avoir obtenu son congé de l'hôpital avant de reprendre le traitement.

Psychiatrique

Troubles affectifs/Dépression

Les patientes ayant des antécédents de troubles affectifs, surtout de dépression, peuvent être plus sujettes aux récides lorsqu'elles prennent un contraceptif oral. En cas de récide grave, il convient de cesser l'emploi d'Indayo et d'essayer un autre moyen de contraception, ce qui pourrait par ailleurs aider à déterminer s'il existe un lien de causalité. Les femmes souffrant d'un syndrome prémenstruel peuvent répondre différemment à la prise d'un contraceptif oral, leurs symptômes pouvant aussi bien s'atténuer que s'aggraver.

Rénal

Rétention hydrique

Les contraceptifs hormonaux peuvent causer une certaine rétention hydrique. On doit les prescrire avec prudence et suivre de près les patientes présentant des affections susceptibles d'être aggravées par la rétention hydrique.

Fonction sexuelle / reproduction

Retour à la fertilité

Après l'arrêt du traitement au moyen d'un contraceptif oral, la femme devrait attendre d'avoir eu ses menstruations normales au moins une fois avant de chercher à devenir enceinte pour que la date de la conception puisse être établie. Dans l'intervalle, elle doit utiliser une autre méthode de contraception.

Aménorrhée

Indayo est un traitement cyclique de 91 jours (84 jours de comprimés actifs dosés à 0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol suivis de 7 jours de comprimés placebo). En cas de saignements ou de microrragies imprévus, d'absence de saignements de retrait ou d'aménorrhée, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.

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 l'arrêt du traitement par une association œstroprogestative.

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

Populations particulières

Femmes enceintes

Si une grossesse est confirmée, il faut cesser la prise du contraceptif oral. La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptif oral. Toutefois, s'il y a conception accidentelle au cours de l'utilisation de contraceptifs oraux, aucune donnée concluante n'indique que l'œstrogène et le progestatif contenu dans le contraceptif nuiront au fœtus.

Femmes qui allaitent

Chez la femme qui allaite, l'utilisation de contraceptifs hormonaux entraîne l'excrétion des constituants hormonaux dans le lait maternel, ce qui peut en réduire la quantité et la qualité. Si l'utilisation de contraceptifs oraux commence après l'établissement de la lactation, il ne semble

pas y avoir d'effet sur la quantité ni la qualité du lait maternel.

Quelques effets indésirables ont été signalés chez l'enfant, y compris l'ictère et l'augmentation du volume mammaire. Pour la femme qui allaite, il est conseillé de ne pas utiliser de contraceptifs oraux combinés, mais plutôt d'autres formes de contraception jusqu'à ce qu'elle ait complètement sevré son enfant.

Enfants

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

L'utilisation de ce produit avant l'apparition des premières menstruations n'est pas indiquée.

Personnes âgées

Indayo n'est pas indiqué après la ménopause.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Examen physique et suivi

Avant de prescrire tout contraceptif hormonal, il faut effectuer une anamnèse et un examen médical complets, y compris une lecture de la tension artérielle. Les seins, le foie, les membres, et les organes de la cavité pelvienne doivent également être examinés. Un frottis de Papanicolaou doit être réalisé chez la femme sexuellement active.

Le premier examen de suivi doit avoir lieu après trois mois d'utilisation du contraceptif hormonal. Par la suite, un examen doit être effectué au moins une fois par année, ou plus fréquemment si indiqué. Les femmes ayant d'importants antécédents familiaux de cancer du sein ou présentant des nodules mammaires doivent être suivies de très près. Chaque visite annuelle devrait comporter les mêmes vérifications et examens effectués au moment de l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations du Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'utilisation d'un contraceptif oral a été liée à une augmentation du risque en ce qui a trait aux effets indésirables graves suivants :

- thrombophlébite;
- embolie pulmonaire;
- thrombose mésentérique;
- lésions neuro-oculaires (p. ex. thrombose rétinienne);
- infarctus du myocarde;
- thrombose cérébrale;
- hémorragie cérébrale;
- hypertension;
- tumeurs hépatiques bénignes;

- affection de la vésicule biliaire;
- malformations congénitales.

On a également signalé les effets indésirables suivants chez les patientes prenant un contraceptif oral (les nausées et les vomissements, les effets indésirables habituellement les plus fréquents, se sont manifestés chez environ 10 % ou moins des patientes au cours du premier cycle; les autres effets sont en général beaucoup moins fréquents, et même rares) :

- symptômes gastro-intestinaux (p. ex. crampes abdominales et ballonnements);
- métrorragies;
- microrragies;
- modification du flux menstruel;
- dysménorrhée;
- aménorrhée pendant et après le traitement;
- infertilité temporaire après l'arrêt du traitement;
- œdème;
- chloasma ou mélasme pouvant persister;
- changements touchant les seins (sensibilité, augmentation de volume, sécrétions);
- variation du poids corporel (augmentation ou diminution);
- hyperplasie endocervicale;
- diminution possible de la quantité de lait maternel, lorsque le traitement est commencé immédiatement après l'accouchement;
- ictère cholestatique;
- migraine;
- augmentation de la taille d'un léiomyome utérin;
- éruptions cutanées (allergies);
- dépression;
- diminution de la tolérance aux glucides;
- candidose vaginale;
- symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel;
- intolérance aux lentilles cornéennes;
- accentuation de la courbure de la cornée;
- cataractes;
- névrite optique;
- thrombose rétinienne;
- modification de la libido;
- chorée;
- modification de l'appétit;
- pseudo-infection cystique;
- rhinite;
- céphalée;
- nervosité;
- étourdissements;
- hirsutisme;
- alopécie;

- érythème polymorphe;
- érythème noueux;
- éruptions hémorragiques;
- vaginite;
- porphyrie;
- insuffisance rénale;
- phénomène de Raynaud;
- troubles auditifs;
- syndrome hémolytique et urémique;
- pancréatite.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés à ceux qui sont observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur d'autres médicaments. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques sont utiles pour déterminer des événements indésirables liés aux médicaments et pour estimer des taux.

Les données d'innocuité sur les comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol, obtenues lors d'analyses en intention de traiter, portaient sur 15 027 cycles d'un équivalent de 28 jours. Au cours des essais SEA-301, SEA-301A et SEA-303, 609 femmes ont terminé un traitement de 1 an, 123 femmes ont terminé un traitement de 18 mois et 108 femmes ont terminé un traitement de 2 ans.

Au cours des essais cliniques, on a signalé deux cas d'embolie pulmonaire et un cas d'infarctus du myocarde chez des femmes à qui on a administré des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol.

Des données d'innocuité comparatives sur les profils lipidiques, la fonction hépatique et les biopsies de l'endomètre (chez 50 patientes seulement) obtenues lors de l'utilisation d'un contraceptif oral classique contenant une teneur similaire en œstrogène et en progestatif de synthèse ont été recueillies sur une période de 1 an seulement.

Essai SEA-301 (essai clinique de phase III, ouvert, multicentrique, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du contraceptif oral de cycle prolongé de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol – cycle de 84 jours de traitement actif)

La fréquence des effets indésirables le plus souvent signalés chez l'ensemble des patientes traitées est présentée au tableau 2. Les effets indésirables qui y sont énumérés satisfont au critère de fréquence égale ou supérieure à 5 % dans n'importe lequel des groupes de traitement.

Tableau 2. Essai SEA-301 : Fréquence des effets indésirables les plus souvent signalés chez 5 % ou plus des patientes – ensemble des patientes traitées (intention de traiter)

Catégorisation d'après MedDRA par système, appareil ou organe touché	Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol (n = 456)		Agent comparateur (n = 226)	
	n	%	n	%
INFECTIONS ET INFESTATIONS				
RHINOPHARYNGITE	100	21,93	67	29,65
SINUSITE (SAP)	45	9,87	25	11,06
GRIPPE	32	7,02	15	6,64
INFECTION FONGIQUE (SAP)	27	5,92	11	4,87
INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES (SAP)	25	5,48	22	9,73
INFECTION DES VOIES URINAIRES (SAP)	20	4,39	14	6,19
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX				
CÉPHALÉES (SAP)	94	20,61	64	28,32
TROUBLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR ET DES GLANDES MAMMAIRES				
MÉNORRAGIE	53	11,62	6	2,65
DYSMÉNORRHÉE	26	5,70	9	3,98
TROUBLES DE L'APPAREIL DIGESTIF				
DOULEUR PHARYNGO-LARYNGIENNE	37	8,11	12	5,31
NAUSÉES	34	7,46	20	8,85
TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR ET DU TISSU CONJONCTIF				
DORSALGIE	29	6,36	19	8,41
TROUBLES PSYCHIATRIQUES				
DÉPRESSION (SAP)	10	2,19	13	5,75

MedDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

SAP : sans autre précision

Essai SEA-301A (essai clinique de phase IIIb, ouvert, multicentrique, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles visant à évaluer l'innocuité du contraceptif oral de cycle prolongé de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol – cycle de 84 jours de traitement actif)

La fréquence des effets indésirables les plus souvent signalés chez l'ensemble des patientes traitées est présentée au tableau 3. Les effets indésirables qui y sont énumérés satisfont au critère de fréquence égale ou supérieure à 5 % dans n'importe lequel des groupes de traitement.

Tableau 3. Essai SEA-301A : Fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement chez 5 % ou plus de l'ensemble des patientes traitées

Catégorisation d'après MedDRA par système, appareil ou organe touché (terme privilégié)	Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol (n = 189)	
	N	%
INFECTIONS ET INFESTATIONS		
SINUSITE (SAP)	36	19,05
RHINOPHARYNGITE	31	16,40
INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES (SAP)	31	16,40
INFECTION DES VOIES URINAIRES (SAP)	19	10,05
MYCOSE VAGINALE (SAP)	12	6,35
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
CÉPHALÉES (SAP)	32	16,93
TROUBLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR ET DES GLANDES MAMMAIRES		
DYSMÉNORRHÉE	18	9,52
MÉNORRAGIE*	15	7,94
TROUBLES GÉNÉRAUX ET TOUCHANT LA ZONE D'APPLICATION		
SYNDROME PSEUDOGRIPPAL	17	8,99
RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE		
FROTTIS VAGINAL ANORMAL	17	8,99
TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR ET DU TISSU CONJONCTIF		
DORSALGIE	15	7,94
TROUBLES DE L'APPAREIL DIGESTIF		
NAUSÉES	12	6,35
DOULEUR PHARYNGO-LARYNGIENNE	11	5,82
DOULEUR ABDOMINALE (SAP)	10	5,29
TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE		
ALLERGIES SAISONNIÈRES	10	5,29

* En raison de différences entre les codages utilisés dans les essais SEA-301 et SEA-301A, les données de fréquence de la « métorrhagie » devraient être combinées à celles de la « ménorrhagie » dans l'essai SEA-301A afin de pouvoir être comparées aux données de la « ménorrhagie » recueillies dans l'essai SEA-301.

MedDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

SAP : sans autre précision

Essai SEA-303 (essai clinique de phase IIIb, multicentrique et mené à double insu visant à évaluer l'innocuité et la tolérabilité des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol Ultra-Lo à la suite d'une période préliminaire au cours de laquelle le contraceptif oral de cycle prolongé de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol a été administré).

La fréquence des effets indésirables les plus souvent signalés chez l'ensemble des patientes traitées est présentée aux tableaux 4 et 5. Les effets indésirables qui y sont énumérés satisfont au critère de fréquence égale ou supérieure à 5 % dans n'importe lequel des groupes de traitement.

Tableau 4. Essai SEA-303 : Fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement au cours de la période préliminaire de 6 mois chez 5 % ou plus des patientes traitées

Catégorisation d'après MedDRA par système, appareil ou organe touché (terme privilégié)	Ensemble des patientes** (n = 1070)	
	n	%
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
CÉPHALÉES (SAP)	248	23,18
INFECTIONS ET INFESTATIONS		
RHINOPHARYNGITE	98	9,16
INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES (SAP)	70	6,54
SINUSITE (SAP)	61	5,70
TROUBLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR ET DES GLANDES MAMMAIRES		
DYSMÉNORRHÉE	75	7,01
MÉTRORRAGIE	89	8,32
MÉNORRAGIE*	43	4,02
TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR ET DU TISSU CONJONCTIF		
DORSALGIE	81	7,57
TROUBLES DE L'APPAREIL DIGESTIF		
NAUSÉES	91	8,50
RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE		
GAIN PONDÉRAL	57	5,33

* On a indiqué la ménorragie, même si sa fréquence est inférieure à 5 % dans tous les groupes de traitement afin d'offrir une vue d'ensemble quant aux effets indésirables liés aux saignements et à la microrragie.

** Toutes les patientes (n = 1 070) ont pris part à une période préliminaire de 6 mois de traitement par les comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol. Les caractéristiques des patientes ayant abandonné l'étude au cours de la période préliminaire se trouvent dans le rapport de l'essai SEA-303. Les patientes ayant terminé la période préliminaire ont été réparties aléatoirement dans une proportion de 1:2 pour recevoir des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol (n = 229) ou comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol Lo (n = 465).

MedDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

SAP : sans autre précision

Tableau 5. Essai SEA-303 : Fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement chez 5 % ou plus de l'ensemble des patientes traitées au cours de la période de 9 mois menée à double insu après répartition aléatoire

Catégorisation d'après MedDRA par système, appareil ou organe touché (terme privilégié)	Patientes traitées par les comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol ** (n = 229)	
	n	%
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
CÉPHALÉES (SAP)	58	25,33
INFECTIONS ET INFESTATIONS		
RHINOPHARYNGITE	30	13,10
INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES (SAP)	22	9,61
SINUSITE (SAP)	27	11,79
INFECTION DES VOIES URINAIRES (SAP)	13	5,68
TROUBLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR ET DES GLANDES MAMMAIRES		
MÉTRORRAGIE	8	3,49
DYSMÉNORRHÉE	15	6,55
TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR ET DU TISSU CONJONCTIF		
DORSALGIE	22	9,61

* On a indiqué la ménorragie, même si sa fréquence est inférieure à 5 % dans tous les groupes de traitement afin d'offrir une vue d'ensemble quant aux effets indésirables liés aux saignements et à la microrragie.

MedDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

SAP : sans autre précision

**Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques, peu courants
(≥ 1 % à < 5 %)**

Essai SEA-301

Infections et infestations : infection des voies urinaires, bronchite, pharyngite streptococcique, otite, vaginite bactérienne, mycose vaginale, infection de la vessie, pharyngite et candidose vaginale.

Troubles de l'appareil digestif : douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, vomissements, dyspepsie, mal de dents, douleur abdominale, diarrhée, gonflement abdominal et constipation.

Troubles du système nerveux : migraine, étourdissements (excluant le vertige) et céphalée d'origine sinusale.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : crampes musculaires, arthralgie, douleur dans un membre, myalgie, douleur de la nuque, spasmes musculaires et tendinite.

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires : sensibilité des seins.

Troubles cutanés et sous-cutanés : acné, exacerbation de l'acné et éruptions cutanées.

Troubles généraux et touchant la zone d'application : syndrome pseudogrippal, fatigue, douleur, pyrexie et douleur au thorax.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : congestion des sinus, toux, congestion nasale et asthme.

Troubles psychiatriques : dépression, insomnie, sautes d'humeur et diminution de la libido.

Blessures, empoisonnements et complications liées à une intervention : claquage musculaire, douleur suivant une intervention, accident et accident de la route.

Résultats des épreuves de laboratoire : gain pondéral.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité et allergies saisonnières.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : otalgie.

Essai SEA-301A

Infections et infestations : bronchite, infection à *Candida*, cervicite, otite, folliculite, infection fongique, gastro-entérite virale, gingivite, herpès, grippe, laryngite, infection unguéale, otite moyenne, infection à papillomavirus, pharyngite streptococcique, pneumonie, infection postopératoire d'une plaie, caries dentaires, infection dentaire et vaginite bactérienne.

Troubles de l'appareil digestif : douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, constipation, diarrhée, dyspepsie, intoxication alimentaire, reflux gastro-œsophagien, mal de dents et vomissements.

Troubles du système nerveux : étourdissements (excluant le vertige), hypoesthésie, migraine, céphalée d'origine sinusale et syncope vasovagale.

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires : kyste mammaire, sensibilité des seins, métrorragie, syndrome prémenstruel et pertes vaginales.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthralgie, œdème articulaire, spasmes musculaires, myalgie, douleur de la nuque et douleur dans un membre.

Résultats des épreuves de laboratoire : augmentation des taux d'alanine aminotransférase, hausse de la tension artérielle, résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique et gain pondéral.

Troubles généraux et touchant la zone d'application : oppression thoracique, chute, fatigue, douleur et pyrexie.

Troubles cutanés et sous-cutanés : acné, contusion, dermatite atopique, érythème, éruptions cutanées et urticaire.

Blessures, empoisonnements et complications liées à une intervention : morsure d'arthropode, douleur suivant une intervention, accident de la route, morsure d'animal, claquage musculaire, brûlures, lacération et coup de soleil.

Troubles psychiatriques : anxiété, dépression, insomnie, diminution de la libido et symptômes de stress.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, congestion nasale et congestion des sinus.

Troubles du système immunitaire : exacerbation des allergies et hypersensibilité.

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) : masse dans le sein et fibromes utérins.

Troubles vasculaires : hypertension.

Troubles cardiaques : arythmie.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertige.

Troubles rénaux et urinaires : calcul rénal.

Troubles hépatobiliaires : cholélithiase.

Troubles oculaires : sécheresse oculaire.

Essai SEA-303

Effets indésirables survenus pendant l'administration de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol au cours de la période préliminaire de 6 mois – ensemble des patientes traitées (innocuité)

Infections et infestations : bronchite, otite, infection fongique, grippe, pharyngite streptococcique, infection des voies urinaires, vaginite bactérienne et mycose vaginale.

Troubles du système nerveux : étourdissements (excluant le vertige), exacerbation de la céphalée, migraine et céphalée d'origine sinusale.

Troubles de l'appareil digestif : gonflement abdominal, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, douleur pharyngo-laryngienne, mal de dents et vomissements.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthralgie, crampes musculaires, myalgie, douleur de la nuque et douleur dans un membre.

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires : sensibilité des seins et ménorragie.

Troubles généraux et touchant la zone d'application : fatigue, douleur et pyrexie.

Troubles cutanés et sous-cutanés : acné et éruptions cutanées.

Troubles psychiatriques : anxiété, dépression, insomnie, irritabilité et sautes d'humeur.

Blessures, empoisonnements et complications liées à une intervention : claquage musculaire et douleur suivant une intervention.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, congestion nasale et congestion des sinus.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : otalgie.

Essai SEA-303

Effets indésirables survenus pendant l'administration du médicament au cours de la période de 9 mois menée à double insu – ensemble des patientes traitées (innocuité)

Infections et infestations : infection de la vessie, bronchite, otite, infection fongique, gastro-entérite virale, grippe, pharyngite, pharyngite streptococcique, vaginite bactérienne et mycose vaginale.

Troubles du système nerveux : étourdissements (excluant le vertige), exacerbation de la céphalée, migraine et céphalée d'origine sinusale.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthralgie, crampes musculaires, myalgie, douleur de la nuque et douleur dans un membre.

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires : métrorragie et ménorragie.

Troubles de l'appareil digestif : gonflement abdominal, douleur abdominale, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, constipation, diarrhée, dyspepsie, nausées, douleur pharyngolaryngienne, mal de dents et vomissements.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, congestion nasale, congestion des sinus et douleur des sinus.

Troubles psychiatriques : anxiété, dépression, insomnie, sautes d'humeur et symptômes de stress.

Blessures, empoisonnements et complications liées à une intervention : blessure dorsale, commotion, entorse articulaire, claquage musculaire et douleur suivant une intervention.

Troubles généraux et touchant la zone d'application : douleur thoracique, syndrome pseudogrippal, douleur et pyrexie.

Troubles cutanés et sous-cutanés : acné.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité.

Résultats des épreuves de laboratoire : gain pondéral.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques, peu courants (< 1 %)

Essai SEA-301

Infections et infestations : amygdalite, abcès dentaire, cervicite, gastro-entérite virale, cystite, gastro-entérite, herpès, infection par le virus de l'herpès, zona, infestation par les poux, infection des voies respiratoires inférieures, méningite virale, pneumonie, infection staphylococcique, infection dentaire, infection virale des voies respiratoires supérieures, infection bactérienne, infection oculaire, furoncle (excluant le furoncle génital), condylomes acuminés, abcès gingival, infection rénale, laryngite, infection focale, maladie de Lyme, paludisme, infection unguéale fongique, candidose orale, otite moyenne, coqueluche, infection des voies respiratoires, sinusite aiguë, infection cutanée bactérienne, orgelet, infection des voies respiratoires supérieures, infection vaginale, vaginite, infection virale, vulvite et infection d'une plaie.

Troubles de l'appareil digestif : flatulences, reflux gastro-œsophagien, douleur au bas-ventre, ulcère gastrique, troubles dentaires, malaises abdominaux, colite, côlon irritable, exacerbation de la constipation, sécheresse buccale, dérangement gastro-intestinal, saignement hémorroïdal, hernie hiatale, hernie inguinale, syndrome du côlon irritable, douleur buccale, hémorragie rectale et calcul salivaire.

Troubles du système nerveux : céphalées par tension nerveuse, hypoesthésie, exacerbation de la céphalée, exacerbation de la migraine, céphalées vasculaires de Horton, troubles de l'attention, paralysie faciale, paresthésie, sciatique, syncope et syncope vasovagale.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : bursite, œdème articulaire, arthrite, troubles osseux, fasciite plantaire, ostéophyte, hernie discale, douleur musculosquelettique au thorax, raideur de la nuque, syndrome de la coiffe des rotateurs, œdème et troubles des articulations temporomandibulaires.

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires : augmentation du volume des seins, dyspareunie, syndrome prémenstruel, oligoménorrhée, douleur pelvienne, ulcère du col utérin, pertes vaginales, sécheresse vulvovaginale, écoulement mammaire, fibrose mammaire, kyste du col utérin, éruptions cutanées génitales, kyste ovarien, douleur ovarienne, saignement postcoïtal, troubles du col utérin, kyste utérin, irritation vaginale, odeur vaginale et troubles vulvaires.

Troubles cutanés et sous-cutanés : prurit génital chez la femme, sueurs nocturnes, prurit, contusion, dermatite atopique, kystes cutanés, urticaire, alopecie, eczéma de contact, eczéma, érythème, onychoclasie, éruptions cutanées papuleuses, troubles cutanés, lésion cutanée, ulcère cutané, urticaire solaire et augmentation de la transpiration.

Troubles généraux et touchant la zone d'application : douleur faciale, effet analgésique, augmentation de la fatigue, sensation de chaleur, douleur inguinale, douleur au point d'injection, malaise dans les membres, œdème des membres inférieurs et soif.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : rhinite, congestion des voies respiratoires supérieures, exacerbation de l'asthme, drainage des sinus paranasaux, congestion pulmonaire, rhinite allergique, douleur des sinus, douleur de la paroi thoracique, dyspnée, écoulement dans l'arrière-nez, rhinite atrophique, rhinite saisonnière et troubles des sinus.

Troubles psychiatriques : anxiété, irritabilité, modification de l'humeur, trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention, trouble bipolaire I, trouble émotionnel, absence de libido, nervosité, trouble obsessionnel-compulsif, crise de panique, troubles du sommeil et bégaiement.

Blessures, empoisonnements et complications liées à une intervention : morsure d'arthropode, entorse articulaire, blessure dorsale, blessure à un membre, morsure d'animal, morsure ou piqûre, brûlures, brûlures du deuxième degré, blessure caustique, commotion, abrasion du conduit auditif externe, fracture des os de la face, fracture du pied, blessure par balle, fracture de la main, lacération, blessure ligamentaire, entorse ligamentaire, blessure touchant les nerfs, blessure post-traumatique, infection, coup de soleil et coup de fouet cervical.

Résultats des épreuves de laboratoire : frottis cervical anormal, perte pondérale, augmentation du taux de cholestérol sanguin, hausse de la tension artérielle, hématurie, coloscopie, augmentation de la fréquence cardiaque, présence d'*Helicobacter pylori*, résultat positif aux tests de dépistage des anticorps, augmentation des taux de lipides, résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique et nombre accru de leucocytes.

Troubles du système immunitaire : exacerbation des allergies, hypersensibilité médicamenteuse, allergie aux piqûres d'insectes et allergie alimentaire.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : mal des transports, congestion de l'oreille, troubles de la trompe d'Eustache, labyrinthite, sensation d'oreille bloquée et vertige.

Interventions chirurgicales et médicales : extraction dentaire, chirurgie oculaire, chirurgie mammaire, cautérisation du col utérin, cholécystectomie, chirurgie dentaire, chirurgie du genou et réparation ligamentaire.

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique : érythroblastose du nouveau-né, anémie, lymphadénopathie, anémie ferriprive et syndrome mononucléosique.

vasculaires : occlusion carotidienne, bouffées de chaleur et hypertension.

Troubles oculaires : conjonctivite, vision trouble, hyperémie conjonctivale, ulcère cornéen, irritation oculaire, troubles lacrymaux, ptérygion et décollement de la rétine.

Troubles métaboliques et alimentaires : augmentation de l'appétit, rétention hydrique et faim.

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) : masse dans le sein, carcinome basocellulaire et fibrose kystique du sein.

Troubles rénaux et urinaires : douleur lombaire, fréquence mictionnelle accrue et urine nauséabonde.

Troubles cardiaques : palpitations et exacerbation des palpitations.

Troubles endocriniens : goitre.

Troubles hépatobiliaires : cholécystite.

Essai SEA-301A

Infections et infestations : infection bactérienne, infection de la vessie, anthrax (excluant l'anthrax génital), alvéolite, infection oculaire, folliculite, gingivite, infection rénale, infection buccale, infection pelvienne aiguë, pharyngite, pyélonéphrite, infection des voies respiratoires, orgelet, abcès dentaire, infection virale et vulvite.

Troubles de l'appareil digestif : gonflement abdominal, douleur au bas-ventre, maladie de Crohn, dérangement gastro-intestinal, gingivite, syndrome du côlon irritable, douleur buccale et dent incluse.

Troubles du système nerveux : syndrome du canal carpien, exacerbation de la céphalée, hypertonie, exacerbation de la migraine, sciatique, syndrome des apnées du sommeil et céphalées par tension nerveuse.

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires : aménorrhée, douleur mammaire, dysplasie cervicale, friabilité du col utérin, polype du col utérin, kyste ovarien, kyste vaginal, douleur vaginale et inconfort vulvovaginal.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : troubles dorsaux, exacerbation de la dorsalgie, fibromyalgie, déformation du pied, crampes musculaires, myosite, raideur de la nuque et tendinite

Résultats des épreuves de laboratoire : arthroscopie, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, souffle cardiaque, résultats anormaux à l'analyse d'urine et nombre accru de leucocytes.

Troubles généraux et touchant la zone d'application : douleur axillaire, douleur thoracique, douleur au point d'injection, œdème et grands frissons.

Troubles cutanés et sous-cutanés : exacerbation de l'acné, alopecie, eczéma de contact, dermatite, érythème noueux, prurit génital chez la femme, milia, prurit, psoriasis, éruptions cutanées généralisées, éruptions cutanées papuleuses, kyste sébacé, décoloration de la peau, lésion cutanée et augmentation de la transpiration.

Blessures, empoisonnements et complications liées à une intervention : accident, piqûre d'arthropode, coup de chaleur, luxation, entorse articulaire, blessure à un membre, lésion musculaire, blessure au cou et lésion tendineuse.

Troubles psychiatriques : exacerbation de l'anxiété, exacerbation de la dépression, trouble émotionnel, exacerbation de l'insomnie, sautes d'humeur et crise de panique.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : exacerbation de l'asthme, asthme, dyspnée, épistaxis, drainage des sinus paranasaux, écoulement dans l'arrière-nez et congestion des voies respiratoires supérieures.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité médicamenteuse et allergie alimentaire.

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) : néoplasme mammaire bénin, néoplasme bénin, masse dans le sein, kyste, néoplasme hépatique et cancer de la vulve.

Troubles vasculaires : bouffées de chaleur.

Troubles cardiaques : palpitations.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : otalgie, mal des transports et acouphène.

Troubles rénaux et urinaires : hématurie, polyurie et fréquence mictionnelle accrue.

Interventions chirurgicales et médicales : décompression du canal carpien, chirurgie à l'oreille, excision d'une masse, chirurgie buccale, excision d'une cicatrice et extraction des dents de sagesse.

Troubles hépatobiliaires : cholécystite.

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique : anémie et syndrome mononucléosique.

Maladies congénitales, familiales et génétiques : anomalie dento-faciale.

Troubles endocriniens : hypothyroïdie.

Troubles métaboliques et alimentaires : augmentation de l'appétit.

Essai SEA-303

Effets indésirables survenus pendant l'administration de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol au cours de la période préliminaire de 6 mois – ensemble des patientes traitées (innocuité)

Infections et infestations : infection bactérienne, abcès de Bartholin, infection de la vessie, bronchite aiguë, infection à *Candida*, cellulite, infection à chlamydia, cystite, endométrite, infection oculaire, furoncle (excluant le furoncle génital), gastro-entérite, gastro-entérite bactérienne, gastro-entérite virale, gingivite, herpès, zona, infection, infection rénale, méningite virale, infection unguéale fongique, otite externe, otite moyenne, infection à papillomavirus, pharyngite, pleurésie virale, pneumonie, éruptions cutanées pustuleuses, infection des voies respiratoires, infection cutanée, orgelet, amygdalite, abcès dentaire, caries dentaires, infection dentaire, infection des voies respiratoires supérieures, infection virale des voies respiratoires supérieures, candidose vaginale, vaginite et infection virale.

Troubles du système nerveux : amnésie, syndrome du canal carpien, inconfort à la tête, hypertonie, hypoesthésie, exacerbation de la migraine, sclérose en plaques, compression nerveuse, somnolence, syncope et céphalées par tension nerveuse.

Troubles de l'appareil digestif : malaises abdominaux, douleur au bas-ventre, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, constipation, flatulences, intoxication alimentaire, ulcère gastrique, ulcère gastrique à *Helicobacter*, gastrite, reflux gastro-œsophagien, œdème gingival, récession gingivale, hémorroïdes, exacerbation du syndrome du côlon irritable, troubles de la lèvre, ulcère buccal, douleur buccale, malaise gastrique et irritation de la gorge.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthrite, exacerbation de la dorsalgie, oignon, bursite, syndrome de Tietze, troubles de la mâchoire, atrophie musculaire, spasmes musculaires, raideur musculaire, crispation musculaire, exacerbation de la myalgie, raideur de la nuque, nodule dans un membre, douleur de la mâchoire, œdème périphérique, fasciite plantaire, œdème, troubles des articulations temporomandibulaires et exacerbation de la tendinite.

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires : aménorrhée, écoulement mammaire, augmentation du volume des seins, œdème mammaire, douleur mammaire, dysplasie cervicale, dyspareunie, hypoménorrhée, douleur pelvienne, syndrome prémenstruel, saignement post-coïtal, hémorragie utérine, pertes vaginales, irritation vaginale, troubles vulvovaginaux, inconfort vulvovaginal et sécheresse vulvovaginale.

Troubles généraux et touchant la zone d'application : douleur axillaire, douleur thoracique, sensation de pression thoracique, oppression thoracique, chute, augmentation de la fatigue, inflammation, syndrome pseudogrippal, douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, troubles des muqueuses, œdème des membres inférieurs, œdème, œdème périphérique, exacerbation de la douleur et ulcère.

Troubles cutanés et sous-cutanés : exacerbation de l'acné, alopecie, contusion, eczéma de contact, dermatite, peau sèche, eczéma, érythème noueux, prurit génital chez la femme, poil incarné, ongle incarné, sueurs nocturnes, réaction allergique de photosensibilité, troubles de la pigmentation, prurit, prurit mammaire, psoriasis, éruptions cutanées érythémateuses, rosacée, séborrhée, irritation cutanée, lésion cutanée, troubles des glandes sudoripares et urticaire.

Troubles psychiatriques : gueule de bois, trouble anxieux, trouble bipolaire, exacerbation de la dépression, trouble émotionnel, diminution de la libido, augmentation de la libido, modification de l'humeur, crise de panique, troubles du sommeil et symptômes de stress.

Blessures, empoisonnements et complications liées à une intervention : abrasion, morsure d'animal, fracture de la cheville, morsure d'arthropode, piqûre d'arthropode, blessure dorsale, morsure ou piqûre, fracture du pied, céphalée postopératoire, coup de chaleur, blessure, entorse articulaire, lacération, blessure ligamentaire, blessure à un membre, lésion buccale, lésion musculaire, nausées postopératoires, blessure au cou, complications postopératoires touchant une plaie, syndrome post-vaccination, accident de la route, coup de soleil et blessure aux dents.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme à l'effort, asthme, dyspnée, épistaxis, œdème laryngé, troubles pulmonaires, polypes nasaux, troubles respiratoires, rhinite allergique, rhinorrhée et douleur des sinus.

Résultats des épreuves de laboratoire : anticorps antinucléaires, augmentation du taux de cholestérol sanguin, selles sanglantes, hausse de la tension artérielle, augmentation des taux de triglycérides sanguins, augmentation de la fréquence cardiaque, résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, frottis cervical anormal et gain pondéral.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : mal des transports.

Interventions chirurgicales et médicales : chirurgie esthétique touchant les seins, chirurgie dentaire, intervention endodontique, cure d'hernie, chirurgie buccale, septoplastie, extraction dentaire et obturation dentaire.

Troubles du système immunitaire : exacerbation des allergies, hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité et allergies saisonnières.

Troubles rénaux et urinaires : inconfort vésical, irritabilité vésicale, douleur vésicale, dysurie, hématurie, fréquence mictionnelle accrue et urine nauséabonde.

Troubles vasculaires : bouffées de chaleur, hypertension, embolie pulmonaire et varices.

Troubles oculaires : conjonctivite, hyperémie conjonctivale, sécheresse oculaire, troubles oculaires, irritation oculaire, œdème oculaire et vision trouble.

Troubles métaboliques et alimentaires : augmentation de l'appétit, déshydratation, faim, hyponatrémie et acidocétose.

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) : carcinome du col utérin de stade III, kyste, fibromatose, papillome et fibromes utérins.

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique : lymphadénopathie et syndrome mononucléosique.

Troubles cardiaques : angine de poitrine, palpitations et tachycardie.

Troubles endocriniens : exacerbation de l'hyperthyroïdie et thyroïdite.

Troubles hépatobiliaires : stéatose hépatique alcoolique.

Troubles liés à la grossesse, à l'état puerpéral et à la périnatalité : grossesse ectopique.

Essai SEA-303

Effets indésirables survenus pendant l'administration du médicament au cours de la période de 9 mois menée à double insu – ensemble des patientes traitées (innocuité)

Infections et infestations : cellulite, infection oculaire, gastro-entérite à *Salmonella*, herpès, candidose orale, pharyngite virale, pneumonie, pyélonéphrite, infection des voies respiratoires, infection cutanée, amygdalite et trichomoniose.

Troubles du système nerveux : syndrome du canal carpien, hypoesthésie, exacerbation de la sclérose en plaques, compression nerveuse et céphalées par tension nerveuse.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : hernie discale, spasmes musculaires, raideur de la nuque, douleur de la mâchoire, œdème périphérique, douleur de l'omoplate et tendinite.

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires : écoulement mammaire, douleur mammaire, sensibilité des seins, atrophie endométriale, endométriose, hypoménorrhée, douleur ovarienne, douleur pelvienne, syndrome prémenstruel et irritation vaginale.

Troubles de l'appareil digestif : intoxication alimentaire, ulcère gastrique, gastrite, reflux gastro-œsophagien, syndrome du côlon irritable et hémorragie rectale.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : exacerbation de l'asthme, asthme, congestion pulmonaire, rhinite allergique, rhinorrhée et troubles des sinus.

Troubles psychiatriques : gueule de bois, exacerbation de l'anxiété, confusion, exacerbation de la dépression, irritabilité, diminution de la libido, modification de l'humeur et trouble panique.

Blessures, empoisonnements et complications liées à une intervention : morsure d'animal, morsure

d'arthropode, piqûre d'arthropode, abrasion de la cornée, fracture du pied, lacération, blessure à un membre, nausées postopératoires, accident de la route et coup de soleil.

Troubles généraux et touchant la zone d'application : oppression thoracique, fatigue, augmentation de la fatigue et inflammation localisée.

Troubles cutanés et sous-cutanés : exacerbation de l'acné, contusion, dermatite, eczéma, croissance pileuse anormale, prurit, éruptions cutanées et urticaire.

Troubles du système immunitaire : exacerbation des allergies, hypersensibilité médicamenteuse et allergies saisonnières.

Résultats des épreuves de laboratoire : augmentation du taux de cholestérol sanguin, résultat positif à l'épreuve cutanée, frottis cervical anormal et radiographie thoracique anormale.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : troubles de l'oreille et otalgie.

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) : kyste, fibrose kystique du sein et papillome cutané.

Interventions chirurgicales et médicales : chirurgie esthétique touchant les seins, chirurgie oculaire, ménisectomie (genou), réfection de la coiffe du rotateur, extraction dentaire et extraction des dents de sagesse.

Troubles métaboliques et alimentaires : déshydratation, diabète sucré, rétention hydrique et hypercholestérolémie.

Troubles vasculaires : bouffées de chaleur.

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique : anémie, lymphadénopathie et syndrome mononucléosique.

Troubles rénaux et urinaires : douleur vésicale, calcul rénal et cystite interstitielle.

Troubles cardiaques : palpitations.

Troubles hépatobiliaires : cholécystite.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Au cours de l'essai SEA-301 (d'une durée de 1 an), le pourcentage de patientes prenant des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol dont les taux de triglycérides sont passés de normaux à élevés était de 6,2 % par rapport à 1,9 % chez les patientes prenant l'agent de comparaison (augmentation médiane de 136 [43,6 %] chez les patientes utilisant des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol comparativement à 206 [63,1 %] chez les patientes prenant l'agent de comparaison). Dans le cas des taux de lipoprotéines de basse densité (LDL), 17,9 % des patientes utilisant des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol ont vu leurs taux passer de normaux à élevés par rapport à 14,6 % des patientes traitées au

moyen de l'agent de comparaison (hausse médiane des taux de LDL de 40 [27,2 %] pour les comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol comparativement à 37 [22,8 %] pour l'agent de comparaison). Le pourcentage de patientes prenant des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol dont les taux de cholestérol total sont passés de normaux à élevés s'établissait à 22,1 % par rapport à 23,4 % des patientes traitées au moyen de l'agent de comparaison (augmentation médiane de 37 [17,2 %] pour les comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol comparativement à 29 [13,3 %] pour l'agent de comparaison). Lors de l'essai SEA-301A (essai de prolongation de l'étude SEA-301 d'une durée de 2 ans, sans agent de comparaison), 5 patientes parmi les 173 utilisatrices de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol ayant subi les épreuves de laboratoire ont présenté une augmentation des taux de cholestérol/LDL ou de triglycérides supérieure aux plages des valeurs normales. Sans compter les patientes présentant une cholédocholithiase, 7 participantes ont présenté une élévation des taux d'enzymes hépatiques supérieure à la plage des valeurs normales.

Le bilan de coagulation n'a pas été étudié pour cette posologie de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables graves et imprévus suivants ont été signalés chez des utilisatrices de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol après sa commercialisation. Ces effets indésirables proviennent de déclarations spontanées, et leur énumération ne tient pas compte de leur fréquence d'apparition ni du fait qu'une relation causale ait été établie ou non avec la prise de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol.

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique : anémie.

Troubles cardiaques : arrêt cardiaque et tachycardie supraventriculaire.

Maladies congénitales, familiales et génétiques : malformation d'Arnold-Chiari, bicuspidie aortique, malformation cérébrale, persistance du canal artériel, spina-bifida et pied bot.

Troubles endocriniens : hyperprolactinémie.

Troubles de l'appareil digestif : colite ischémique.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : macrocéphalie acquise et masse musculaire.

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) : néoplasme rénal.

Troubles du système nerveux : atteinte cérébrale, convulsions, épilepsie, hydrocéphalie, hypotonie.

Troubles liés à la grossesse, à l'état puerpéral et à la périnatalité : avortement spontané et mort intra-utérine.

Troubles psychiatriques : idées suicidaires.

Troubles rénaux et urinaires : vessie neurogène.

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires : polype du col utérin, ménométrorragie, douleur pelvienne et hémorragie vaginale.

Troubles cutanés et sous-cutanés : dermatose neutrophile aiguë fébrile, vascularite leucocytoclasique et lésion cutanée.

Des cas d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire ont été signalés chez des utilisatrices de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol après la commercialisation du produit.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'administration concomitante de contraceptifs oraux avec d'autres médicaments peut modifier la réponse à l'un ou l'autre des agents (voir les tableaux 6 et 7). La réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux, le cas échéant, est plus susceptible de se produire avec les préparations à faible dose. Avant de prescrire un contraceptif oral, il est important de vérifier les médicaments que prend la patiente, qu'ils soient sur ordonnance ou en vente libre.

Interactions médicament-médicament

Consulter *Les contraceptifs oraux*, 1994 (chapitre 8), par Santé Canada pour connaître les interactions médicamenteuses possibles avec les contraceptifs hormonaux.

Tableau 6 : Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux			
Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Traitement proposé
Anticonvulsivants	Carbamazépine Éthosuximide Phénobarbital Phénytoïne Primidone Lamotrigine	Induction des enzymes microsomiques hépatiques; accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la fixation des progestatifs et de l'éthinylestradiol à la SHBG	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (50 µg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode.
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation entérohépatique; urgence intestinale	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament; pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Rifampicine	Augmentation du métabolisme des progestatifs; accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes	Utiliser une autre méthode.

Tableau 6 : Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux			
Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Traitement proposé
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomiques hépatiques ; perturbation de la circulation entérohépatique	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament; pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Troléandomycine	Retard possible du métabolisme des contraceptifs oraux et risque accru d'ictère cholestatique	
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs	Utiliser une autre méthode.
Hypocholestéro-lémians	Clofibrate	Réduction des taux de triglycérides et de cholestérol sériques élevés ayant pour effet de diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux	Utiliser une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Benzodiazépines Barbituriques Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomiques hépatiques	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament; pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode ou des contraceptifs oraux à dose plus élevée.
Antiacides		Réduction de l'absorption intestinale du progestatif	Administrer à deux heures d'intervalle
Autres	Phénylbutazone Antihistaminiques Analgésiques Antimigraineux Vitamine E	Réduction non confirmée de l'efficacité des contraceptifs oraux signalée.	

Tableau 7 : Modification de l'action de certains médicaments par les contraceptifs oraux			
Classe	Médicament	Modification	Traitement proposé
Alcool		Augmentation possible des concentrations d'éthanol ou d'acétaldéhyde	À prendre avec prudence.
Agonistes alpha-II adrénergiques	Clonidine	Augmentation de l'effet de sédation	À prendre avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Diminution de l'efficacité due à l'augmentation des facteurs de coagulation, mais potentialisation possible de l'action chez certaines patientes	Utiliser une autre méthode.
Anticonvulsivants	Tous	Les œstrogènes peuvent faire augmenter le risque de crises d'épilepsie.	Utiliser une autre méthode.
	Lamotrigine	Une diminution significative des concentrations plasmatiques de	Utiliser une autre méthode.

Tableau 7 : Modification de l'action de certains médicaments par les contraceptifs oraux			
Classe	Médicament	Modification	Traitement proposé
		lamotrigine ont été observées suite à l'administration de contraceptifs oraux combinés. Cet effet pourrait être le résultat d'une induction du processus de glucoronidation de la lamotrigine. Des convulsions peuvent survenir par suite de la réduction des concentrations de lamotrigine.	
Antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Altération possible de la tolérance au glucose et élévation possible de la glycémie	Utiliser un contraceptif oral combiné à faible dose ou une autre méthode; surveiller la glycémie.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthildopa	Rétention sodée due à l'œstrogène, mais aucun effet attribuable au progestatif	Utiliser des contraceptifs oraux à faible dose d'œstrogène ou utiliser une autre méthode.
	Bêtabloquants	Augmentation de l'effet du médicament (diminution du métabolisme)	Ajuster la dose de médicament, au besoin; surveiller les paramètres cardiovasculaires.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Augmentation du métabolisme et de la clairance rénale	Il se peut qu'on doive augmenter la dose du médicament.
	Antipyrine	Altération du métabolisme	Diminuer la dose du médicament.
	AAS	Réduction possible des effets de l'AAS à court terme	Il se peut qu'on doive augmenter la dose d'AAS en cas de traitement prolongé par ce produit.
Acide aminocaproïque		Hypercoagulabilité possible en théorie due à l'augmentation des facteurs de coagulation	Éviter l'emploi concomitant.
Agents bêtamimétiques	Isoprotérénol	Réduction de la réponse à ces médicaments provoquée par l'œstrogène	Ajuster la dose du médicament au besoin; l'arrêt du contraceptif oral peut entraîner une activité excessive du médicament.
Caféine		Amplification possible des effets de la caféine due à l'altération possible du métabolisme hépatique de la caféine	À prendre avec prudence.
Hypocholestérolémiant	Clofibrate	Opposition possible de l'action hypocholestérolémiante; augmentation possible du métabolisme du clofibrate	Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée des concentrations sériques	Il peut être nécessaire de diminuer la dose
Cyclosporine		Augmentation possible des concentrations de cyclosporine et de l'hépatotoxicité	Surveiller la fonction hépatique; il se peut qu'on doive diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		Altération du métabolisme des folates signalée	Il peut être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou d'administrer un supplément.
Médicaments contre l'hépatite C combinaisons	glécaprévir/pibrentsvir et du sofosbuvir/velpatavir/voxilaprèvir	Élévations potentielles de l'ALT	Évitez l'utilisation concomitante
Mépidine		Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC due à la diminution du métabolisme de la mépidine	Utiliser avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les	Potentialisation de l'effet hyperprolactinémiant de ces médicaments par l'œstrogène	Employer d'autres médicaments ou un contraceptif oral à plus faible dose; si une galactorrhée ou une

Classe	Médicament	Modification	Traitement proposé
	médicaments apparentés		hyperprolactinémie survient, utiliser une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Augmentation de l'effet (accélération du métabolisme)	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Réduction de l'oxydation et effet toxique possible	Utiliser avec prudence; surveiller les concentrations de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (et peut-être d'autres agents de ce type)	Augmentation des effets indésirables (dépression)	Utiliser avec prudence.
Vitamine B ₁₂		Réduction des concentrations sériques de vitamine B ₁₂ signalée	Il peut être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou d'administrer un supplément.

L'administration concomitante de contraceptifs oraux combinés et de plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH a fait l'objet d'études, et des changements significatifs (augmentation et diminution) de l'aire moyenne sous la courbe de l'œstrogène et du progestatif ont été observés dans certains cas. Il semble que l'efficacité et l'innocuité des contraceptifs oraux puissent être affectées. Les professionnels de la santé doivent consulter la monographie de chaque inhibiteur de la protéase du VIH pour en savoir plus sur les interactions médicament-médicament.

Interactions médicament-aliment

L'existence d'interactions avec des aliments n'a pas été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les produits naturels contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent stimuler la production d'enzymes hépatiques (cytochrome P450) et d'un transporteur des médicaments (glycoprotéine p) et réduire l'efficacité des stéroïdes contraceptifs. Ils peuvent même entraîner l'apparition de métrorragies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Épreuves de laboratoire

Il faut interpréter les résultats des épreuves de laboratoire en tenant compte du fait que la patiente prend un contraceptif oral. Les résultats des essais de laboratoire ci-dessous sont modifiés.

A. Fonction hépatique

Élévations variables du taux d'aspartate aminotransférase (AST) sérique.
Légère élévation des taux de phosphatase alcaline et de gamma-glutamyltransférase (GGT) sériques.

B. Coagulation

Élévation minimale des valeurs de certains paramètres tels que la prothrombine et les facteurs VII, VIII, IX et X.

C. Fonction thyroïdienne

Augmentation des liaisons de la thyroxine aux protéines, comme en témoignent

l'augmentation des concentrations de la thyroxine sérique totale et la diminution du transfert de la T3.

D. Lipoprotéines

Légères modifications des fractions du cholestérol lipoprotéinique, dont la portée clinique n'est pas démontrée.

E. Gonadotrophines

La prise d'un contraceptif oral diminue les concentrations de LH et de FSH. Il faut attendre deux semaines après l'arrêt du traitement avant de mesurer ces taux.

F. Tolérance au glucose

La tolérance au glucose est restée inchangée ou a légèrement diminué.

Prélèvement de tissus

Lorsqu'on demande à un pathologiste d'examiner un prélèvement obtenu par suite d'une intervention chirurgicale ou d'un test de Papanicolaou, on doit l'informer du fait que la patiente prend un contraceptif hormonal.

Effets du médicament sur le style de vie

Le tabagisme augmente le risque de réactions cardiovasculaires graves lié à l'emploi d'un contraceptif oral. Ce risque augmente avec l'âge et en présence d'un tabagisme important (15 cigarettes ou plus par jour), et il est assez marqué chez les femmes âgées de plus de 35 ans. Il est important de mentionner aux patientes qu'il est fortement déconseillé de fumer pendant la prise de contraceptifs oraux.

Outre la contraception, plusieurs autres bienfaits associés aux contraceptifs oraux ont été observés.

1. Les contraceptifs oraux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'ovaire et de l'endomètre.
2. Les contraceptifs oraux réduisent le risque d'affections bénignes du sein et, par conséquent, la fréquence des biopsies mammaires.
3. Les contraceptifs oraux réduisent le risque d'apparition de kystes fonctionnels de l'ovaire.
4. Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang pendant leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive.
5. Les contraceptifs oraux peuvent réduire la gravité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel, et diminuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres affections liées aux androgènes.
6. Les contraceptifs oraux diminuent l'incidence des infections pelviennes aiguës et, de ce fait, diminuent aussi l'incidence des grossesses ectopiques.
7. Les contraceptifs oraux ont des effets bénéfiques potentiels sur l'endométriose.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

L'utilisation appropriée des contraceptifs peut se traduire par un taux d'échec moindre. La possibilité d'une grossesse doit être envisagée lorsqu'aucun saignement de retrait ne se produit lors de la prise des comprimés blancs (inertes). En l'absence de menstruations, il convient de prendre les mesures adéquates afin d'éliminer le diagnostic de grossesse. Si la grossesse est confirmée, il faut cesser l'emploi d'Indayo.

Afin d'éviter d'endommager le produit, il ne faut pas sortir les comprimés de leur plaquette alvéolée protectrice. La plaquette alvéolée doit être conservée dans son enveloppe métallique jusqu'à ce qu'elle soit délivrée à la patiente.

Posologie recommandée et modification posologique

La posologie d'Indayo est de 1 comprimé rose (actif) par jour pendant 84 jours consécutifs suivis de 1 comprimé blanc (inerte) par jour pendant 7 jours consécutifs. Afin d'assurer une efficacité contraceptive maximale, il faut prendre Indayo exactement comme indiqué et dans un intervalle n'excédant pas 24 heures. Idéalement, les comprimés devraient être pris à la même heure, chaque jour de traitement actif.

Au premier cycle de traitement, la patiente doit commencer à prendre Indayo le premier dimanche suivant le début de ses menstruations. Si les menstruations débutent un dimanche, le premier comprimé (rose) doit être pris cette même journée. La patiente doit prendre 1 comprimé rose par jour durant 84 jours consécutifs, puis 1 comprimé blanc (inerte/inactif) par jour pendant 7 jours. Un saignement de retrait devrait survenir au cours des 7 jours suivant la fin de la prise des comprimés actifs roses. Au cours du premier cycle, la fiabilité contraceptive d'Indayo n'est pas assurée tant que le traitement n'a pas été poursuivi pendant 7 jours consécutifs, à raison de 1 comprimé actif rose par jour. Une méthode contraceptive auxiliaire non hormonale (telle des condoms ou un spermicide) doit être utilisée au cours de cette période. Il faut envisager la possibilité d'une ovulation et d'une conception antérieure à l'amorce du traitement médicamenteux.

Au cycle suivant et à tous les cycles de 91 jours subséquents, la patiente commence à prendre les comprimés sans interruption le même jour (dimanche) que celui où elle a commencé son premier cycle, en suivant le même schéma thérapeutique : prise de comprimés roses pendant 84 jours, puis de comprimés blancs durant 7 jours. Dans l'éventualité où, à quelque cycle que ce soit, la patiente commence à prendre ses comprimés plus tard que le jour prévu, ses relations sexuelles doivent être protégées; elle doit donc utiliser une méthode contraceptive auxiliaire non hormonale et ce, jusqu'à ce qu'elle ait pris 1 comprimé rose par jour pendant 7 jours consécutifs.

Si une microrragie ou une métrorragie survient, la patiente doit continuer à prendre le produit comme il a été prescrit. Ce type de saignements est habituellement passager et peu important. Par contre, si le saignement est persistant ou prolongé, la patiente doit consulter son professionnel de la santé.

Chez la femme qui n'allait pas, le traitement contraceptif par Indayo ne doit pas être amorcé moins de 28 jours après l'accouchement en raison d'un risque accru de thromboembolie. Il faut tenir compte du risque accru de troubles thromboemboliques associés à la période *post-partum* lorsque des comprimés d'Indayo sont administrés au cours de cette période (voir également les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

On doit dire à la patiente d'utiliser une méthode contraceptive additionnelle non hormonale pendant les 7 premiers jours de la prise de comprimés. Cependant, si la patiente a eu une relation sexuelle, il faut envisager la possibilité que l'ovulation ou la conception puissent avoir eu lieu avant l'amorce du traitement. Le traitement par Indayo peut être entrepris immédiatement après un avortement au cours du premier trimestre; si la patiente commence son utilisation d'Indayo immédiatement après l'avortement, aucune méthode contraceptive additionnelle n'est nécessaire.

Ce produit (comme tous les contraceptifs oraux) est destiné à la prévention de la grossesse. Les contraceptifs oraux n'offrent aucune protection contre la transmission du VIH (sida) ni d'aucune autre maladie transmise sexuellement telle que l'infection à chlamydia, l'herpès génital, les condylomes acuminés, la gonorrhée, l'hépatite B et la syphilis.

Dose oubliée

Des instructions détaillées destinées à la patiente au sujet des doses oubliées sont présentées dans la section « QUE FAIRE SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE UN COMPRIMÉ? » de la partie III de la monographie. Si la patiente oublie de prendre 1 comprimé rose, elle doit prendre le comprimé oublié dès que possible, ce qui signifie qu'elle pourrait prendre 2 comprimés la même journée. Si la patiente oublie de prendre 2 comprimés, elle doit prendre 2 comprimés le jour où elle se rend compte de son oubli, puis 2 comprimés le jour suivant. Si la patiente oublie de prendre 3 comprimés ou plus, elle doit prendre les prochains comprimés selon la posologie habituelle, c'est-à-dire 1 comprimé rose par jour. Chaque fois que la patiente oublie 2 comprimés roses ou plus, elle doit utiliser une méthode contraceptive additionnelle non hormonale jusqu'à ce qu'elle ait pris 1 comprimé rose par jour pendant 7 jours consécutifs. Si la patiente oublie de prendre 1 comprimé blanc ou plus, elle est protégée contre la grossesse pourvu qu'elle recommence à prendre les comprimés roses le jour désigné. La possibilité que survienne une ovulation augmente en fonction de chacun des jours où la prise supposée d'un comprimé rose est oubliée. Le risque de grossesse augmente en fonction de chacun des comprimés actifs (roses) oubliés.

SURDOSAGE

Aucun effet nocif grave n'a été signalé à la suite de l'ingestion accidentelle de fortes doses de contraceptifs oraux par de jeunes enfants. Le surdosage peut entraîner des nausées. Un saignement de retrait peut se produire chez la femme. Il n'existe aucun antidote en cas de surdosage; un traitement symptomatique devrait alors être administré.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les contraceptifs oraux combinés agissent en inhibant la sécrétion des gonadotrophines. Quoique le principal mode d'action soit l'inhibition de l'ovulation, l'épaississement de la glaire cervicale (qui rend plus difficile la pénétration des spermatozoïdes dans l'utérus) et l'altération de l'endomètre (qui rend la nidation improbable) contribuent aussi à l'action contraceptive.

Pharmacodynamique

Le norgestrel est un racémate contenant des énantiomères D et L en parts égales. L'énantiomère L a fait l'objet d'un large éventail d'essais biologiques ayant permis de confirmer son inactivité. L'énantiomère D (appelé lévonorgestrel) déploie pour sa part toute l'activité biologique du norgestrel, étant donné que le lévonorgestrel était deux fois plus puissant que le racémate lors d'expériences au cours desquelles le norgestrel était efficace.

Pharmacocinétique

Absorption : Aucune étude spécifique n'a été menée sur la biodisponibilité absolue des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol chez l'être humain. Cependant, l'examen des rapports d'études publiés donne à penser que le lévonorgestrel est rapidement et complètement absorbé suivant son administration orale (biodisponibilité de presque 100 %) et qu'il ne subit aucun métabolisme de premier passage. L'éthinylestradiol est absorbé rapidement et en presque totalité par le tractus gastro-intestinal, mais, en raison du métabolisme de premier passage dans la muqueuse intestinale et le foie, la biodisponibilité de l'éthinylestradiol est d'environ 43 %.

L'effet de la prise d'aliments sur la vitesse et l'ampleur de l'absorption du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol suivant l'administration orale de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol n'a pas été évalué.

Les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques moyens de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol établis après l'administration d'une dose unique de 2 comprimés chez des femmes en bonne santé et à jeun sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8. Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens \pm écart-type (é.-t.) établis après l'administration d'une dose unique de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol chez des femmes en bonne santé et à jeun

Substance analysée	C_{\max} (moyenne \pm é.-t.)	$t_{1/2}$ (moyenne \pm é.-t.)	ASC_{0-4} (moyenne \pm é.-t.)	T_{\max}
Lévonorgestrel	5,6 \pm 1,5 ng/mL	29,8 \pm 8,3 heures	60,8 \pm 25,6 ng*h/mL	1,4 \pm 0,3 h
Éthinylestradiol	145 \pm 45 pg/mL	15,4 \pm 3,2 heures	1 307 \pm 361 pg*h/mL	1,6 \pm 0,5 h

Distribution : Les volumes de distribution moyens apparents du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol sont d'environ 1,8 L/kg et 4,3 L/kg, respectivement. Le lévonorgestrel se lie à environ 97,5 à 99 % aux protéines, principalement à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG) et, dans une proportion moindre, à l'albumine sérique. L'éthinylestradiol, pour sa part, se lie à environ 95 à 97 % à l'albumine sérique. Il ne se lie pas à la SHBG, mais il provoque la synthèse de celle-ci, ce qui entraîne une diminution de la clairance du lévonorgestrel. Après l'administration quotidienne répétée de contraceptifs oraux combinés composés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol, le lévonorgestrel s'accumule davantage dans le sérum que ce qu'on pouvait prévoir en se fondant sur les paramètres cinétiques obtenus après l'administration d'une dose unique, en partie en raison des taux accrus de SHBG provoqués par l'action de l'éthinylestradiol et d'une réduction possible de la capacité métabolique du foie.

Métabolisme : Après son absorption, le lévonorgestrel est conjugué en position 17 β -OH pour former des conjugués sulfate et, dans une mesure moins importante, glucuronide dans le plasma. On trouve également des quantités significatives de 3 α ,5 β -tétrahydrolévonorgestrel conjugué et non conjugué dans le plasma ainsi que de beaucoup plus faibles quantités de 3 α ,5 α -tétrahydrolévonorgestrel et de 16 β -hydroxylévonorgestrel. Le lévonorgestrel et ses métabolites de phase I sont principalement excrétés sous forme de conjugués glucuronide.

Les taux de clairance métabolique peuvent varier de plusieurs fois d'une personne à une autre, ce qui peut expliquer en partie la grande variation des taux de lévonorgestrel observée chez les utilisatrices.

Le métabolisme de premier passage de l'éthinylestradiol met en jeu la formation d'éthinylestradiol-3-sulfate dans la paroi intestinale suivie par la 2-hydroxylation par le cytochrome CYP3A4 du foie d'une partie de l'éthinylestradiol n'ayant pas été transformé. Les taux de CYP3A4 varient de façon importante d'une personne à une autre, et cette variation peut expliquer la fluctuation observée dans les taux d'hydroxylation de l'éthinylestradiol. Une hydroxylation peut aussi se produire en positions 4, 6 et 16, mais dans une proportion beaucoup moins considérable que la 2-hydroxylation. Les divers métabolites hydroxylés peuvent subir une méthylation ou une conjugaison subséquente ou les deux.

Excrétion : Le lévonorgestrel et ses métabolites sont excrétés dans une proportion d'environ 45 % dans l'urine et d'environ 32 % dans les fèces, en majeure partie sous forme de conjugués glucuronide. La demi-vie d'élimination terminale du lévonorgestrel suivant l'administration d'une dose unique de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol est d'environ 30 heures.

L'éthinylestradiol est excrété dans l'urine et dans les fèces sous forme de conjugués glucuronide et sulfate et est soumis à la circulation entérohépatique. La demi-vie d'élimination terminale de l'éthinylestradiol suivant l'administration d'une dose unique de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol est d'environ 15 heures.

Populations particulières et états pathologiques

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

L'utilisation d'Indayo avant l'apparition des premières menstruations n'est pas indiquée.

Personnes âgées : Indayo n'est pas indiqué après la ménopause.

Race : Aucune étude officielle n'a été menée quant à l'effet de la race sur la pharmacocinétique des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol.

Insuffisance hépatique : Aucune étude officielle n'a été réalisée dans le but d'évaluer l'effet d'une affection hépatique sur la pharmacocinétique des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol. Cependant, les stéroïdes pourraient être faiblement métabolisés chez les patientes dont la fonction hépatique est altérée.

Insuffisance rénale : Aucune étude officielle n'a été réalisée afin d'évaluer l'effet d'une affection rénale sur la pharmacocinétique des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol.

Polymorphisme génétique : Aucune donnée disponible.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver les comprimés à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

Conserver les comprimés hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés Indayo (lévonorgestrel et d'éthinylestradiol, USP) sont disponibles en plaquettes alvéolées pour cycle prolongé. Le distributeur pour cycle prolongé contient deux plaquettes alvéolées de 28 comprimés et une plaquette alvéolée de 35 comprimés. Deux plaquettes alvéolées de 28 comprimés non pelliculés, ronds, roses renfermant 0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol et une plaquette de 35 comprimés dont 28 comprimés non pelliculés, ronds, roses renfermant 0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol et 7 comprimés non pelliculés, ronds blancs renfermant des ingrédients inertes. Chacune des trois plaquettes sont insérées dans un boîtier imprimé. Chacun des boîtiers est emballé dans une pochette trilaminée accompagnée d'un feuillet de renseignements pour le patient et une étiquette de jours. Chaque boîte de carton contient trois telles pochettes. Les comprimés actifs roses sont ronds, non pelliculés et biconvexes et portent la gravure « 409 » d'un côté et rien de l'autre. Les comprimés inertes blancs sont ronds et biconvexes et portent la gravure « 473 » d'un côté et rien de l'autre.

Chaque comprimé actif rose contient les ingrédients inactifs suivants : lactose monohydraté, D&C rouge n° 27, FD&C bleu n° 2, FD&C jaune n° 5, stéarate de magnésium, polacriline potassique et oxyde de fer rouge. Chaque comprimé inerte blanc contient les ingrédients inactifs suivants : lactose monohydraté, stéarate de magnésium et polacriline potassique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénominations communes : lévonorgestrel : 13 β -éthyl-17 β -hydroxy-18,19- dinor-17 α -prégn-4-èn-20-yn-3-one

éthinylestrodiol : 17 α -éthynyl-1,3,5(10)-estratriène-3,17- β -diol

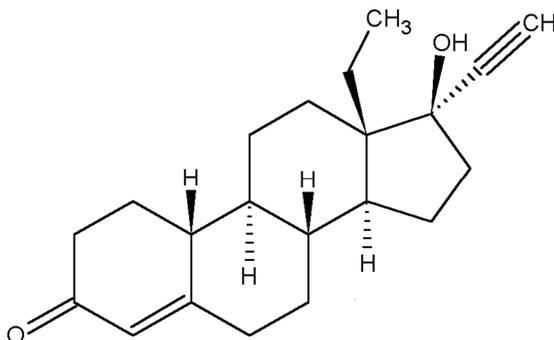
Formules moléculaires et masses moléculaires :

lévonorgestrel : C₂₁H₂₈O₂, 312,45

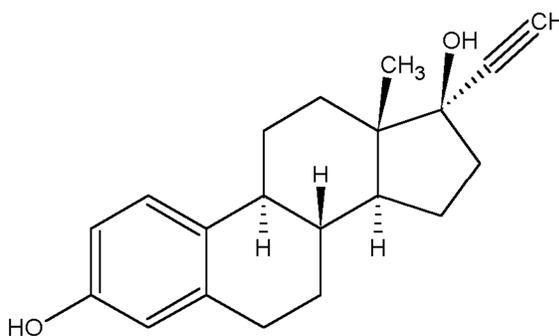
éthinylestrodiol : C₂₀H₂₄O₂, 296,40

Formules développées :

lévonorgestrel :



éthinylestrodiol :



Propriétés physicochimiques :

Solubilité :

- lévonorgestrel : Pratiquement insoluble dans l'eau et le n-hexane, légèrement soluble dans l'acétone et l'éthanol, modérément soluble dans le dichlorométhane et soluble dans le chloroforme.
- éthinyloestradiol : Très soluble dans l'éther, l'éthanol, l'acétone, le dioxane, soluble dans les solutions d'hydroxyde alcalin, modérément soluble dans le chloroforme et pratiquement insoluble dans l'eau.

Plages de fusion :

- lévonorgestrel : Entre 232 °C et 239 °C (la plage ne doit pas dépasser 4 °C)
- éthinyloestradiol : L'éthinyloestradiol existe sous deux formes, soit anhydrate et hémihydrate. L'anhydrate fond entre 180 °C et 185 °C (selon USP : 180 °C à 186 °C). L'hémihydrate fond entre 145 °C et 152 °C. (Dans la monographie USP, la plage de fusion de 142 à 146 °C est attribuée à une deuxième forme polymorphique, ce qui correspond à la plage de fusion de l'hémihydrate).

Propriétés biologiques :

- lévonorgestrel : progestatif synthétique, isomère (-) du norgestrel; forme biologiquement active du mélange racémique de norgestrel
- éthinyloestradiol : œstrogène synthétique

ESSAIS CLINIQUES

ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Une étude croisée, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux périodes et deux traitements a été menée en double insu auprès de 27 femmes adultes volontaires en bonne santé dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés INDAYO (0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol) (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada) à celle des comprimés Seasonale[®] (0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol) (Duramed Pharmaceuticals Inc.).

Les résultats de l'étude au cours de laquelle la vitesse et le degré d'absorption de l'association lévonorgestrel et éthinylestradiol ont été déterminés et sont comparés ci-après.

Paramètres pharmacocinétiques moyens (CV en %) du lévonorgestrel chez vingt-six sujets[^] féminins, adultes et à jeun, après administration d'une dose unique de comprimés de lévonorgestrel et éthinylestradiol à 0,3 mg/0,06 mg (2 x 0,15 mg/0,03 mg)

Lévonorgestrel (2 x 0,15 mg/0,03 mg) À partir de données mesurées non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_{0-72h} (ng*h/mL)	77,96 89,10 (50,60)	78,59 88,34 (48,55)	0,99	93,51 % - 105,22 %
ASC_I (ng*h/mL)	103,26 119,1 (51,73)	103,84 117,6 (50,07)	0,99	93,76 % - 105,46 %
C_{max} (ng/mL)	5,79 6,241 (36,27)	6,74 7,260 (38,44)	0,86	80,66 % - 91,52 %
KEL (h⁻¹)	0,0195 (30,00)	0,0193 (27,71)		
T_½ (h)	38,68 (30,16)	38,58 (27,88)		
T_{max} (h)	2,183 (28,16)	1,471 (30,90)		

* À l'étude - INDAYO (comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol à 0,15 mg/0,03 mg) fabriqués par Mylan Pharmaceuticals ULC

[†] Référence - Seasonale[®] comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol à 0,15 mg/0,03 mg) fabriqués par Duramed Pharmaceuticals Inc.

[^]Avant l'administration de la dose pour la deuxième période, le sujet 14 présentait des concentrations plasmatiques de lévonorgestrel supérieures à 5 % de la concentration maximale. Ce sujet a donc été exclu de l'analyse pharmacocinétique du lévonorgestrel.

Paramètres pharmacocinétiques moyens (CV en %) de l'éthinylestradiol chez vingt-sept sujets féminins, adultes et à jeun, après administration d'une dose unique de comprimés de lévonorgestrel et éthinylestradiol à 0,3 mg/0,06 mg (2 x 0,15 mg/0,03 mg)

Éthinylestradiol (2 x 0,15 mg/0,03 mg) À partir de données mesurées non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (pg*h/mL)	1722 1827 (31,46)	1755 1857 (31,17)	0,98	94,23 % - 102,15 %
ASC_I (pg*h/mL)	1865 1970 (30,07)	1898 2000 (29,90)	0,98	94,61 % - 102,01 %
C_{max} (pg/mL)	150,1 156,6 (27,31)	167,2 175,9 (30,92)	0,90	86,13 % - 93,63 %
KEL (h⁻¹)	0,0459 (17,40)	0,0463 (18,20)		
T_½ (h)	15,55 (17,04)	15,49 (19,42)		
T_{max} (h)	1,870 (30,20)	1,787 (21,15)		

* À l'étude - INDAYO (comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol à 0,15 mg/0,03 mg) fabriqués par Mylan Pharmaceuticals ULC
† Référence - Seasonale® comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol à 0,15 mg/0,03 mg) fabriqués par Duramed Pharmaceuticals Inc.

Données démographiques et méthodologie des essais

Résultats des essais

Lors d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 1 an, on a signalé 4 grossesses chez des femmes âgées de 18 à 35 ans au cours de 809 cycles complets de 91 jours de traitement contraceptif par des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol. Aucune autre méthode contraceptive n'a été utilisée au cours de ces cycles. Le taux de grossesse, mesure de l'efficacité d'utilisation, a été établi à 1,98 par 100 années-femmes d'utilisation.

Information générale

Le tableau ci-dessous présente les taux de grossesse associés à diverses méthodes contraceptives, y compris l'absence de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviennent enceintes en 1 an.

Nombre de grossesses par 100 femmes par année :

Contraceptif oral combiné	moins de 1 à 2
Stérilet	moins de 1 à 6
Condom avec spermicide (gelée ou mousse)	1 à 6
Minipilule	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec spermicide (gelée ou mousse)	3 à 18
Spermicide	3 à 21

Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique (méthodes rythmiques de tous genres)	2 à 20
Aucune contraception	60 à 85

Le tableau 9 présente un résumé des statistiques relatives aux signes vitaux observés chez les patientes au début des essais SEA-301, SEA-301A et SEA-303. Les groupes de traitement étaient bien équilibrés, tant au sein d'un même essai qu'entre les divers essais, en ce qui a trait aux tensions artérielles systolique et diastolique, à la fréquence cardiaque et à la température corporelle présentées par les patientes.

Tableau 9. Données démographiques sur toutes les patientes traitées lors des essais SEA-301, SEA-301A et SEA-303									
	SEA-301				SEA-301A*		SEA-303		
	LevoEE® (N=456)	Nordette (N=226)	LevoEE® Lo (N=463)	Levlite (N=231)	LevoEE® (N=189)	LevoEE® Lo (N=161)	Toutes les Patientes** (N=1070)	LevoEE® Randomisé (N=229)	LevoEE® Lo Randomisé (N=465)
Âge (années)									
n	456	226	463	231	189	161	1070	229	465
moyenne (é.-t.)	27,8 (5,89)	27,83 (5,93)	27,75 (5,89)	27,36 (5,31)	30,5 (6,09)	30,18 (5,88)	29,1 (7,06)	30,2 (7,16)	29,4 (7,18)
médian	27,5	27,5	27	26	30,38	29,69	28,0	29,0	28,2
(min., max.)	(18,40)	(19, 40)	(18, 40)	(18, 39)	(20,07, 42,08)	(19,58, 42,27)	(18,1, 45,7)	(18,1, 45,7)	(18,2, 45,6)
Poids (lb)									
n	452	226	461	231	189	161	1069	229	465
moyenne (é.-t.)	156,39 (38,04)	156,58 (38,65)	156,32 (39,94)	153,97 (40,25)	159,39 (38,25)	156,06 (40,20)	153,6 (37,17)	153,9 (36,02)	153,6 (37,81)
médian	148	146,15	146,5	145	150	150	146,0	146,0	146,0
(min., max.)	(84, 304)	(87, 296)	(92, 335)	(96, 350)	(105, 286)	(86, 357)	(92,0, 363,0)	(101,0, 363,0)	(92,0, 332,0)
IMC (kg/m²)									
n	452	226	461	231	189	161	1068	229	464
moyenne (é.-t.)	26,16 (5,90)	26,31 (6,25)	26,08 (6,25)	25,95 (6,41)	26,76 (6,39)	26,20 (6,56)	25,9 (6,12)	26,1 (6,21)	25,9 (6,15)
médian	24,55	24,32	24,74	24,43	24,68	25,23	24,5	24,6	24,6
(min., max.)	(14,47, 45,29)	(15,95, 47,53)	(15,82, 61,40)	(16,23, 58,36)	(18,75, 49,19)	(14,79, 62,32)	(15,7, 62,4)	(17,0, 62,4)	(15,7, 51,3)
Race									
afro-américaine	50 (10,96%)	29 (12,83%)	53 (11,45%)	32 (13,85%)	19 (10,05%)	24 (14,91%)	89 (8,3%)	15 (6,6%)	38 (8,2%)
asiatique	10 (2,19%)	2 (0,88%)	5 (1,08%)	6 (2,60%)	1 (0,53%)	3 (1,86%)	17 (1,5%)	5 (2,2%)	7 (1,5%)
blanche	351 (76,97%)	169 (74,78%)	361 (77,97%)	171 (74,03%)	152 (80,42%)	125 (77,64%)	877 (82,0%)	200 (87,3%)	388 (83,4%)
hispanique	32 (7,02%)	18 (7,96%)	36 (7,78%)	17 (7,36%)	15 (7,94%)	7 (4,35%)	70 (6,5%)	6 (2,6%)	27 (5,8%)
autre / inconnue	13 (2,85%)	8 (3,54%)	8 (1,73%)	5 (2,16%)	2 (1,06%)	2 (1,24%)	17 (1,6%)	3 (1,3%)	5 (1,1%)
Tabagisme									
inconnu	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,43%)	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.

Tableau 9. Données démographiques sur toutes les patientes traitées lors des essais SEA-301, SEA-301A et SEA-303									
	SEA-301				SEA-301A*		SEA-303		
	LevoEE [@] (N=456)	Nordette (N=226)	LevoEE [@] Lo (N=463)	Levlite (N=231)	LevoEE [@] (N=189)	LevoEE [@] Lo (N=161)	Toutes les Patientes** (N=1070)	LevoEE [@] Randomisé (N=229)	LevoEE [@] Lo Randomisé (N=465)
non-fumeuse	373 (81,80%)	191 (84,51%)	366 (79,05%)	188 (81,39%)	170 (89,95%)	145 (90,06%)	699 (65,3%)	153 (66,8%)	323 (69,5%)
fumeuse	83 (18,20%)	35 (15,49%)	97 (20,95%)	42 (18,18%)	19 (10,05%)	16 (9,94%)	205 (19,2%)	38 (16,6%)	75 (16,1%)
Antécédents d'utilisation de contraceptifs oraux									
inconnus	1 (0,22%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0	0	17 (1,6%)	3 (1,3%)	5 (1,1%)
traitement continu	288 (63,16%)	142 (62,83%)	277 (59,83%)	139 (60,17%)	189 (100,0%)	161 (100,0%)	629 (58,8%)	151 (65,9%)	310 (66,7%)
nouvelle utilisatrice	35 (7,68%)	14 (6,19%)	36 (7,78%)	21 (9,09%)	0	0	138 (12,9%)	20 (8,7%)	46 (9,9%)
utilisatrice antérieure	132 (28,95%)	70 (30,97%)	150 (32,40%)	7 (30,74%)	0)	0	286 (26,7%)	55 (24,0%)	104 (22,4%)

IMC : indice de masse corporelle

* Parmi les 161 patientes ayant reçu LevoEE[@] Lo dans l'essai SEA-301A, 96 patientes avaient auparavant été traitées pendant 1 an par LevoEE[@] Lo au cours de l'essai SEA-301 alors que 48 patientes avaient reçu Levlite, 9 avaient reçu LevoEE[@] et 8 avaient reçu Nordette. Parmi les 189 patientes ayant reçu LevoEE[@] dans l'essai SEA-301A, 103 patientes avaient auparavant été traitées par LevoEE[@] pendant 1 an au cours de l'essai SEA-301 alors que 58 patientes avaient reçu Nordette, 16 avaient reçu Levlite et 12 avaient reçu LevoEE[@] Lo.

** Toutes les patientes (n = 1 070) ont pris part à une période préliminaire de 6 mois de traitement par LevoEE[@]. Les caractéristiques des patientes ayant abandonné l'essai au cours de la période préliminaire se trouvent dans le rapport de l'essai SEA-303. Les patientes ayant terminé la période préliminaire ont été réparties aléatoirement dans une proportion de 1:2 pour recevoir LevoEE[@] (n = 229) ou LevoEE[@] Lo (n = 465).

@ Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Des études biologiques approfondies sur le norgestrel seul et son association avec l'éthinylestradiol ont été réalisées chez des rates, des souris, des lapines, des chiennes et des singes.

Au cours d'essais portant sur la modification endométriale entraînée par un progestatif chez la lapine, on a observé que le norgestrel administré par voie sous-cutanée exerçait un effet environ 9 fois supérieur à la progestérone et environ 100 fois supérieur à la noréthistérone, en cas d'administration par voies orale et sous-cutanée. Contrairement à la noréthistérone, qui est inactive, le norgestrel a maintenu la grossesse chez des rates de laboratoire châtrées et provoqué la croissance des glandes endométriales chez des lapines lorsqu'il a été administré directement dans la cavité utérine. Au cours d'une vaste série d'essais biologiques, on a observé que l'activité du norgestrel était semblable à celle de la progestérone. Quoique certains effets androgéniques particuliers à de nombreux composés apparentés à la 19-nortestostérone soient évidents à forte dose, le norgestrel est dénué de tels effets lorsqu'il est administré aux doses cliniques recommandées, et la distinction entre les effets progestatifs et les effets androgéniques de celui-ci est plus marquée que celle des composés apparentés. Le norgestrel ne présente pas de propriétés œstrogènes et ne semble pas se convertir *in vivo* en œstrogène; il est un antagoniste extrêmement puissant. Lorsqu'il est associé à l'éthinylestradiol, le norgestrel a tendance à améliorer les effets de l'œstrogène, alors que l'œstrogène modifiera les effets du progestatif. Chez les rates, l'inhibition

de la fertilité grâce à une association norgestrel/éthinyloestradiol est suivie par le retour à une fertilité et à une fécondité normales.

D'autres essais menés chez des animaux de laboratoire portaient sur l'évaluation des effets endocriniens et l'innocuité de la préparation de norgestrel et d'éthinyloestradiol à des doses équivalant à peu près aux doses employées dans un contexte clinique (en milligramme par kilogramme). Un effet métrotropique (développement et croissance des glandes utérines) a été très clairement démontré. Le blocage des gonadotrophines hypophysaires peut être provoqué par la composante œstrogénique à elle seule à des doses situées dans l'éventail clinique recommandé; cet effet hypophysaire ne semble pas être modifié par l'ajout du progestatif.

Les propriétés suivantes, observées lors de l'administration de fortes doses de norgestrel ou d'une association norgestrel/éthinyloestradiol, étaient absentes à des doses situées aux environs de l'éventail clinique recommandé : maintien de la grossesse chez la rate châtrée; retard de la mise bas chez la rate gravide; modifications des cellules vaginales attribuables à l'œstrogène chez la souris; effet antiœstrogénique sur la croissance de l'utérus ou lors des frottis vaginaux chez la souris; effets androgéniques ou myotrophiques, ou virilisation des fœtus de sexe féminin 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. Quelle que soit la dose administrée, aucun effet glucocorticoïde (glycogène hépatique chez la rate) ou anti-inflammatoire (poche de Selye, test de la TBR-arthrite ou de l'implant de granulome) n'a été observé.

Les progestatifs peuvent exercer, en plus de leur activité progestative, une activité œstrogénique, antiœstrogénique et androgénique. Lorsqu'il est associé à l'œstrogène, le progestatif modifie de façon marquée l'activité biologique globale en produisant un effet synergique, cumulatif ou réducteur sur l'activité. Les comparaisons entre les puissances des progestatifs ne sont pas jugées valides d'un point de vue scientifique, car les effets d'un progestatif ne peuvent être directement comparés à ceux d'un autre.

Un essai portant sur les taux sériques d'hormone lutéinisante (LH), d'hormone folliculostimulante (FSH), de progestérone et de 17β -estradiol chez des patients prenant $150^{\circ}\mu\text{g}$ de *d*-norgestrel (*dl*-racémate) associés à $30\mu\text{g}$ d'éthinyloestradiol a permis de montrer la réduction ou l'élimination du pic ovulatoire à la mi-cycle et des taux post-ovulatoires habituellement associés à ces hormones et à ces gonadotrophines respectivement.

Les biopsies de l'endomètre pratiquées au cours du traitement à $250\mu\text{g}$ de *d*-norgestrel (*dl*-racémate) associés à $50\mu\text{g}$ d'éthinyloestradiol ont révélé une série de modifications histologiques se déroulant au cours du cycle menstruel, débutant par une stimulation précoce de l'épithélium glandulaire suivie par une inhibition dans la seconde moitié du cycle.

Des prélèvements de la glaire cervicale réalisés chez des patientes prenant $250\mu\text{g}$ de *d*-norgestrel (*dl*-racémate) associés à $50\mu\text{g}$ d'éthinyloestradiol, ainsi que des patientes prenant $37,5\mu\text{g}$ de *d*-norgestrel (*dl*-racémate) ont révélé une absence de cristallisation en feuille de fougère et une diminution de la filance, ce qui témoigne de conditions défavorables à la pénétration du sperme et à sa migration.

Les résultats d'essais sur la prolactine menés auprès d'un groupe de 11 femmes dont l'ovulation était normale ayant reçu 150 µg de *d*-norgestrel (*dl*-racémate) associés à 30 µg d'éthinylestradiol pendant 3 mois consécutifs n'ont indiqué aucune augmentation ou diminution cliniquement ou statistiquement significative des taux de l'hormone au cours de la période de prise orale du médicament, ni au cours du cycle suivant l'arrêt du traitement.

Un essai effectué sur l'être humain portant sur le métabolisme du norgestrel marqué au ¹⁴C a révélé que l'excrétion urinaire du norgestrel se produit en majeure partie le premier jour. Aucune variation de la vitesse d'élimination du norgestrel n'a été observée, que celui-ci ait été administré par voie orale ou intraveineuse. Le taux plasmatique de radioactivité a rapidement diminué au cours des premières heures et, à la fin du deuxième jour, on ne pouvait déceler qu'une faible radioactivité. Cet essai et d'autres essais réalisés avec du norgestrel marqué au ¹⁴C ou non ont montré qu'au cours du métabolisme, la saturation de la double liaison 4,5 avec et sans réduction concomitante du groupe 3-carbonyle en 3-hydroxyle constitue une réaction importante.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Le lévonorgestrel et l'éthinylestradiol ont été étudiés de façon approfondie et constituent des composés pharmaceutiques dont les propriétés sont bien connues. Ces substances pharmaceutiques dont la combinaison est approuvée sont sûres et efficaces lorsqu'elles sont indiquées dans la prévention de la grossesse.

L'association existant entre les tumeurs mammaires et l'utilisation de contraceptifs hormonaux chez le beagle a été largement documentée dans les rapports d'études publiées. Bon nombre d'entre celles-ci portaient sur la pertinence de l'utilisation du beagle en tant que modèle animal dans les essais visant l'évaluation du potentiel tumorigène de certains progestatifs pouvant causer l'apparition de tumeurs mammaires et sa comparaison au modèle humain. Les premières études de toxicologie réalisées chez le beagle ont montré que, de façon globale, les tumeurs mammaires étaient de 3 à 4 fois plus courantes et plus fréquentes que chez les femmes. Cependant, le beagle est très différent des autres espèces animales et de l'être humain, principalement à cause de différences sur les plans de la physiologie et de l'endocrinologie de la reproduction. Le beagle est plus susceptible de présenter des tumeurs mammaires, car on observe une incidence naturelle de cancer mammaire assez élevée chez cette espèce canine. Dans certains des rapports d'études publiés, il a été montré que bon nombre des progestatifs les plus puissants provoqueraient des tumeurs mammaires comparativement aux progestatifs moins puissants. Des données probantes révèlent que, dans le cadre d'une administration à long terme du norgestrel, l'activité progestative du produit est moins importante que celle des progestatifs plus puissants, et que l'incidence de tumeurs mammaires est moins élevée que pour ces derniers.

Les tumeurs mammaires liées à l'administration d'hormones stéroïdes observées chez la chienne étaient peu susceptibles d'être révélatrices d'un risque tumoral potentiel chez la femme.

RÉFÉRENCES

1. Back, D. J., Breckenridge, A.M., Crawford, F.E., MacIver, M., Orme, M.L'E., Rowe, P.H., Watts, M.J. An investigation of the pharmacokinetics of ethynyl estradiol in women using radioimmunoassay. *Contraception*. 1979 Sep;20(3):263-73.
2. Back, D. J., Bolt, H.M., Breckenridge, A.M., Crawford, F.E., Orme M.L'E., Rowe, P.H., Schindler, A.E. The pharmacokinetics of a large (3 mg) oral dose of ethynyl estradiol in women. *Contraception* 1980 Feb;21(2): 145-53.
3. Back, D. J., Bates, M., Breckenridge, A.M., Hall, J.M., MacIver, M., Orme, M.L'E., Park, B.K. Rowe, P.H. The pharmacokinetics of levonorgestrel and ethynyl estradiol in women - studies with Ovran and Ovranette. *Contraception* 1981 March;23(3): 229-39.
4. Back, D. J., Breckenridge, A.M., Grimmer, S.F., Orme, M.L.'E., Para, H.S. Pharmacokinetics of oral contraceptive steroids following the administration of the antimalarial drugs primaquine and chloroquine. *Contraception*. 1984 Sep;30(3):289-95.
5. Back, D. J., Grimmer, S.F.M., Rogers, C., Stevenson, P.J., Orme, M.L'E. Comparative pharmacokinetics of levonorgestrel and ethinyloestradiol following intravenous, oral and vaginal administration. *Contraception* 1987 Oct;36(4): 471-9.
6. Back, D. J., Madden, S., Orme, M.L'E. Gastrointestinal metabolism of contraceptive steroids. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Dec;163(6 Pt 2):2138-45.
7. Back, D. J., Houlgrave, R., Tjia, J.F., Ward, S., Orme, M.L'E. Effect of the progestogens, gestodene, 3-keto desogestrel, levonorgestrel, norethisterone and norgestimate on the oxidation of ethinyloestradiol and other substrates by human liver microsomes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991 Feb;38(2):219-25.
8. Bartoli, A., Gatti, G., Cipolla, G., Barzaghi, N., Veliz, G., Fattore, C., Mumford, J., Perucca, E. A double-blind, placebo-controlled study on the effect of vigabatrin on in vivo parameters of hepatic microsomal enzyme induction and on the kinetics of steroid oral contraceptives in healthy female volunteers. *Epilepsia* 1997 Jun;38(6): 702-7.
9. Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, Sidenius P, Ohman I, Tomson T, Sabers A. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007 48(3)484-489.
10. Coates, P. E., Measure, R. An investigation into the effect of tenidap sodium on the pharmacokinetics of a combined oral contraceptive. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;39 Suppl 1:47S-50S.
11. Contin M, Albani F, Ambrosetti G, Avoni P, Bisulli F, Riva R, Tinuper P, Baruzzi A. Variation in Lamotrigine Plasma Concentrations with Hormonal Contraceptive Monthly Cycle in Patients with Epilepsy. *Epilepsia* 2006 47(9) 1573-1575.

12. CPMP PUBLIC ASSESSMENT REPORT: Combined oral contraceptives and venous thromboembolism. London: EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP); 2001 Sep 28. Report No.: EMEA/CPMP/2201/en Final.)
13. el-Raghy, I., Back, D.J., Makeram, M., Salem, H., Osman, F., Fathalla, M., Orme, M.L'E. Pharmacokinetics of oral contraceptive steroids in Egyptian women: studies with Ovral, Nordette and Norminest. *Contraception* 1986 Apr;33(4):379-84.
14. Fotherby, K. Pharmacokinetics of ethynloestradiol in humans. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1982;4(2): 133-41.
15. Fotherby, K. Levonorgestrel. Clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1995;28(3): 203-15.
16. Fotherby, K. Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception* 1996;54(2): 59-69.
17. Fuchs, W., Sennewald, R., Klotz, U. Lansoprazole does not affect the bioavailability of oral contraceptives. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38(4): 376-80.
18. Goldzieher, J. W., Mileikowsky, G., Newburger, J., Dorantes, A., Stavchansky, S.A. Human pharmacokinetics of ethynyl estradiol 3-sulfate and 17-sulfate. *Steroids* 1988 Jan-Feb;51(1-2):63-79.
19. Goebelsmann, U., Hoffman, D., Chiang, S., Woutersz, T. The relative bioavailability of levonorgestrel and ethinyl estradiol administered as a low-dose combination oral contraceptive. *Contraception* 1986 Oct;34(4): 341-51.
20. Guengerich, F. P. (1990). Metabolism of 17 alpha-ethynyl estradiol in humans. *Life Sci* 1990;47(22):1981-8.
21. Helton, E. D., Williams, M.C., Goldzieher, J.W. Human urinary and liver conjugates of 17alpha-ethnylestradiol. *Steroids* 1976 Jun;27(6): 851-67.
22. Humpel, M., Wendt, H., Pommerenke, G., Weiß, Speck, U. Investigations of pharmacokinetics of levonorgestrel to specific consideration of a possible first-pass effect in women. *Contraception* 1978 March;17(3): 207-20.
23. Humpel, M., Nieuweboer, B., Wendt, H., Speck, U. Investigations of pharmacokinetics of ethynloestradiol to specific consideration of a possible first-pass effect in women. *Contraception* 1979 Apr;19(4): 421-32.
24. Kanarkowski, R., Tornatore, K.M., D'Ambrosio, R., Gardner, M.J. Jusko, W.J. Pharmacokinetics of single and multiple doses of ethinyl estradiol and levonorgestrel in relation to smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1988 Jan;43(1): 23-31.

25. Kuhnz, W., al-Yacoub, G., Fuhrmeister, A. Pharmacokinetics of levonorgestrel in 12 women who received a single oral dose of 0.15 mg levonorgestrel and, after a washout phase, the same dose during one treatment cycle. *Contraception* 1992a Nov;46(5): 443-54.
26. Kuhnz, W., al-Yacoub, G., Fuhrmeister, A. Pharmacokinetics of levonorgestrel and ethinylestradiol in 9 women who received a low-dose oral contraceptive over a treatment period of 3 months and, after a wash-out phase, a single oral administration of the same contraceptive formulation. *Contraception* 1992b Nov;46(5): 455-69.
27. Kuhnz, W., Humpel, M., Biere, H., Gross, D. Influence of repeated oral doses of ethinyloestradiol on the metabolic disposition of [¹³C₂]-ethinyloestradiol in young women. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50(3): 231-5.
28. Maggs, J. L., Park, B.K. A comparative study of biliary and urinary 2-hydroxylated metabolites of [6,7-³H]17 alpha-ethynyl estradiol in women. *Contraception* 1985 Aug;32(2):173-82.
29. Muirhead, G.J., Harness, J., Holt, P.R., Oliver, S., Anziano, R.J. Ziprasidone and the pharmacokinetics of a combined oral contraceptive. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49(Suppl 1):49S-56S.
30. Nassr, N., Farker, K., Lautenschlager, M., Nagel, U., Zimmermann, H., Mellinger, U., Hoffmann, A. Bioavailability study with 2 different levonorgestrel-containing drugs in women. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997 Mar;35(3): 123-7.
31. Olsson, B., Landgren B.M. The effect of tolterodine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive containing ethinyl estradiol and levonorgestrel. *Clin Ther* 2001;23(11): 1876-88.
32. Orme, M. L.'E., Back, D.J. Factors affecting the enterohepatic circulation of oral contraceptive steroids. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Dec;163(6 Pt 2):2146-52.
33. Price, T.M., Dupuis, R.E., Carr B.R., Stanczyk, F.Z., Lobo, R.A., Droegemueller, W. Single- and multiple- dose pharmacokinetics of a low dose oral contraceptive in women with chronic renal failure undergoing peritoneal dialysis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(5): 1400-6.
34. Ragueneau-Majlessi, I., Levy, R.H., Janik, F. Levetiracetam does not alter the pharmacokinetics of an oral contraceptive in healthy women. *Epilepsia* 2000;43(7): 697-702.
35. Sabers A, Buchholt J, Uldall P, Hansen E. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Research*. 2001; 47:151-154.
36. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2008 61; 570-571.

37. Sidhu J, Job S, Singh S, Philipson R. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2005; 61(2): 191-199.
38. Sisenwine, S. F., Kimmel, H.B., Liu, A.L., Ruelius, H.W. Excretion and stereoselective biotransformations of dl-, d- and l-norgestrel in women. *Drug Metab Dispos* 1975b May-Jun;3(3): 180-8.
39. Sisenwine, S. F., Kimmel, H.B., Liu, A.L., Ruelius, H.W. The presence of dl-, d- and l-norgestrel and their metabolites in the plasma of women. *Contraception* 1975a Sep;12(3): 339-53.
40. Stanczyk, F. Z., Mroszczak, E.J., Ling, T., Runkel, R., Henzl, M., Miyakawa, I., Goebelsmann, U. Plasma levels and pharmacokinetics of norethindrone and ethinylestradiol administered in solution and as tablets to women. *Contraception* 1983 Sep;28(3): 241-51.
41. Stanczyk, F. Z., Lobo, R.A., Chiang, S.T. Woutersz, T.B. Pharmacokinetic comparison of two triphasic oral contraceptive formulations containing levonorgestrel and ethinylestradiol. *Contraception* 1990a Jan;41(1): 39-53.
42. Stanczyk, F. Z., Roy, S. Metabolism of levonorgestrel, norethindrone, and structurally related contraceptive steroids. *Contraception* 1990b Jul;42(1): 67-96.
43. Williams, M. C., Helton, E.D., Goldzieher, J.W. The urinary metabolites of 17alphaethynylestradiol-9alpha,11xi-3H in women. Chromatographic profiling and indentification of ethynyl and non-ethynyl compounds. *Steroids* 1975 Feb;25(2):229-46.
44. Wong, S. L., O'Dea, R.F., Dube, L.M., Awni, W.M. Effects of ABT-761, a novel 5-lipoxygenase inhibitor, on the pharmacokinetics of a single dose of ethinyl estradiol and levonorgestrel in healthy female volunteers. *J Clin Pharmacol* 1998 Jul;38(7):642-8.
45. MONOGRAPHIE DE PRODUIT : PrSeasonale™, comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol, USP (0,15 mg et 0,03 mg): Teva Canada Innovation. Montréal, Québec H2Z 1S8; 18 février 2021. Numéro de contrôle de la présentation : 245618.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR CONSOMMATEURS

PrIndayo®

(Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol USP)
0,15 mg et 0,03 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'Indayo et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'Indayo. 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 :

Indayo est indiqué pour la prévention de la grossesse.

Indayo est un contraceptif oral (pilule anticonceptionnelle) qui contient deux hormones sexuelles féminines (lévonorgestrel et éthinylestradiol) et qui s'est révélé très efficace dans la prévention de la grossesse lorsqu'il est utilisé conformément aux directives du médecin. Une grossesse comporte toujours plus de risques que l'emploi d'un contraceptif oral, sauf chez les fumeuses de plus de 35 ans.

Les contraceptifs oraux agissent de deux façons :

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

Renseignements sur votre cycle menstruel pendant le traitement par Indayo

Lorsque vous prenez Indayo, dont le cycle de traitement est de 91 jours, vous devriez avoir des menstruations quatre fois par année (présence de saignements quand vous prenez les 7 comprimés blancs). Cependant, vous pourriez également avoir plus de saignements ou de microrragies (pertes sanguines peu abondantes) entre les menstruations que si vous preniez un contraceptif oral dont le cycle est de 28 jours. Au cours du premier cycle prolongé d'utilisation d'Indayo, environ 1 femme sur 3 peut présenter 20 jours ou plus de microrragies ou de saignements imprévus (saignements se produisant lorsque vous prenez les comprimés roses). Ces saignements ou microrragies ont tendance à diminuer au cours des cycles suivants. Ne

cessez pas de prendre Indayo en raison de ces saignements. Communiquez avec votre professionnel de la santé si les microrragies se poursuivent pendant plus de 7 jours consécutifs ou si les pertes sanguines sont abondantes.

Efficacité des contraceptifs oraux

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

- la pilule est prise **DE LA MANIÈRE INDIQUÉE**, et
- 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 devenir enceinte augmente lorsque le contraceptif oral est mal utilisé.

Autres moyens de prévenir la grossesse

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

Le tableau ci-dessous présente les taux de grossesse associés à diverses méthodes contraceptives, y compris l'absence de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviennent enceintes en un an.

Nombre de grossesses par 100 femmes par année :

Contraceptif oral combiné	moins de 1 à 2
Stérilet	moins de 1 à 6
Condom avec spermicide (gelée ou mousse)	1 à 6
Minipilule	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec spermicide (gelée ou mousse)	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique (méthodes rythmiques de tous genres)	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 contraceptive avec la même attention et la même régularité. (Cette observation ne s'applique pas aux stérilets 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. D'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 stérilets nécessite un peu plus d'effort que le simple fait de prendre un comprimé par jour, mais il s'agit d'un effort que de nombreux couples parviennent à accomplir avec succès.

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

Les contraceptifs oraux ne conviennent pas à toutes les femmes. Chez un petit nombre d'entre elles, des effets secondaires graves peuvent survenir. Votre médecin peut vous conseiller si vous souffrez de quelque trouble que ce soit qui vous exposerait à un risque. La prise de contraceptifs oraux nécessite la surveillance d'un médecin.

Vous ne devez pas utiliser Indayo si vous avez actuellement, ou avez déjà eu par le passé, une des affections suivantes :

- caillots sanguins dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs, ou thrombophlébite (inflammation des veines);
- accident vasculaire cérébral (AVC), crise cardiaque ou maladie coronarienne (p. ex. angine de poitrine) ou un trouble qui pourrait se révéler être le premier signe d'un AVC (comme un accident ischémique transitoire ou un AVC régressif de faible intensité);
- maladie touchant les valvules cardiaques avec complications;
- pression sanguine élevée grave;
- diabète avec complications;
- anomalie connue de la coagulation sanguine qui fait augmenter le risque d'apparition de caillots sanguins;
- taux très élevés de cholestérol sanguin ou de triglycérides;
- tabagisme important (> 15 cigarettes par jour) et âge supérieur à 35 ans;
- migraine;
- intervention chirurgicale majeure imminente;
- alitement prolongé;
- jaunisse (jaunissement des yeux et de la peau), maladie du foie ou tumeur au foie;
- cancer du sein ou de l'utérus ou autre cancer œstrogénodépendant connu ou présumé;
- saignement vaginal inhabituel dont la cause est inconnue;
- perte de la vue due à une maladie des vaisseaux sanguins de l'œil;
- grossesse confirmée ou présumée;
- pancréatite (inflammation du pancréas) associée à des taux élevés de substances grasses dans le sang;
- allergie (hypersensibilité) à l'éthinylestradiol, au lévonorgestrel ou à tout autre ingrédient contenu dans Indayo (voir les sections **Les ingrédients médicamenteux**

et **Les ingrédients non médicamenteux importants**).

Vous ne devez pas utiliser Indayo avec des associations médicamenteuses contre l'hépatite C qui contiennent du glécaprévir/pibrentasvir et du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir. Cela pourrait augmenter les taux d'enzyme hépatique « alanine aminotransférase » (ALT) dans le sang.

Les ingrédients médicamenteux :

Lévonorgestrel et éthinylestradiol

Les ingrédients non médicamenteux importants :

Chaque comprimé rose actif contient les ingrédients non médicinaux suivants : lactose monohydraté, D&C rouge n° 27, FD&C bleu n° 2, FD&C jaune n° 5, stéarate de magnésium, polacriline potassique et oxyde de fer rouge.

Chaque comprimé blanc inerte contient les ingrédients non médicinaux suivants : lactose monohydraté, stéarate de magnésium et polacriline potassique.

La présentation

Comprimé. Un cycle de traitement par Indayo dure 91 jours (84 jours de comprimés roses suivis de 7 jours de comprimés blancs).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme augmente le risque d'effets secondaires graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque s'accroît avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux âgées de plus de 35 ans. Les femmes ne devraient pas fumer.

Les contraceptifs oraux NE PROTÈGENT PAS contre les maladies transmises sexuellement (MTS), y compris le VIH/sida.

Pour obtenir une protection contre les MTS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex EN ASSOCIATION AVEC le contraceptif oral.

L'emploi d'Indayo est associé à une exposition hormonale annuelle accrue par rapport aux contraceptifs oraux mensuels classiques ayant une teneur similaire en œstrogènes et en progestatifs de synthèse (9 semaines additionnelles d'exposition hormonale par année). Même si cette exposition accrue peut entraîner un risque additionnel d'affections thrombotiques et thromboemboliques, les essais sur Indayo menés jusqu'ici n'ont pas permis d'établir ce risque, ni de l'exclure.

Le contraceptif oral Indayo

Indayo est un traitement cyclique de 91 jours (84 jours de comprimés actifs dosés à 0,15 mg de lévonorgestrel et à 0,03 mg d'éthinylestradiol suivis de 7 jours de comprimés placebo). La possibilité d'une grossesse doit être éliminée en cas de saignements ou de microrragies imprévus, d'aménorrhée ou d'absence de saignements de retrait, ou de signes et de symptômes de grossesse.

Consulter votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Indayo si :

- vous fumez;
- vous avez déjà eu une pathologie mammaire (p. ex. kystes) ou si vous avez des antécédents familiaux de cancer du sein;
- votre pression sanguine est élevée;
- votre taux de cholestérol est élevé;
- vous êtes diabétique;
- vous avez une maladie du cœur ou du rein;
- vous avez déjà eu des crises épileptiques ou des convulsions;
- vous avez déjà souffert d'une dépression;
- vous avez déjà eu une maladie du foie ou une jaunisse;
- vous portez des verres de contact;
- vous avez des fibromes utérins (tumeurs bénignes de l'utérus);
- vous êtes enceinte ou si vous allaitez;
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé;
- vous avez une maladie inflammatoire de l'intestin comme la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse;
- vous présentez un syndrome hémolytique et urémique;
- vous souffrez de drépanocytose;
- vous présentez des troubles des valvules cardiaques ou si votre rythme cardiaque est irrégulier.
- vous avez reçu un diagnostic d'œdème de Quincke acquis ou héréditaire ou vous avez eu des enflures aux mains, aux pieds, au visage ou dans les voies respiratoires.

Il peut survenir une pigmentation de la peau (des taches brunes sur la peau) avec l'emploi de contraceptifs oraux combinés, y compris Indayo. Les femmes chez qui des taches brunes surviennent doivent éviter de s'exposer au soleil ou à des rayons ultraviolets durant l'emploi d'Indayo.

Vous devez également informer votre médecin si vous avez des antécédents familiaux de caillots sanguins, de crises de cœur ou d'accidents vasculaires cérébraux.

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

Informez votre médecin si vous devez subir des épreuves de laboratoire, car les résultats de certaines analyses

sanguines peuvent être modifiés par les contraceptifs hormonaux.

Aviser aussi votre médecin si vous devez subir une intervention chirurgicale **MAJEURE**. Demandez-lui si vous devez cesser de prendre Indayo 4 semaines avant l'intervention et s'il est nécessaire de ne pas reprendre l'utilisation du produit pendant une certaine période après la chirurgie ou lorsque vous serez alitée.

Indayo doit être utilisé sous la surveillance d'un médecin, et il est nécessaire d'effectuer un suivi afin de déterminer les effets secondaires associés à son utilisation. Lors de vos visites, le médecin peut mesurer votre pression sanguine, examiner vos seins, votre ventre et votre bassin, y compris faire un test de Papanicolaou. Consultez de nouveau votre médecin 3 mois ou moins après votre premier examen. Par la suite, consultez-le au moins une fois par année. Vous devez prendre Indayo seulement sur recommandation de votre médecin et suivre attentivement les directives qu'il vous donne. Vous devez suivre le mode d'emploi du contraceptif oral à la lettre, sinon vous pourriez devenir enceinte.

Si vous et votre médecin décidez que, dans votre cas, les bienfaits d'Indayo l'emportent sur les risques, vous devez savoir ce qui suit.

LES RISQUES ASSOCIÉS À L'EMPLOI D'INDAYO

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

Les caillots sanguins constituent l'effet secondaire grave le plus courant des contraceptifs hormonaux. Le risque d'apparition d'un caillot sanguin est particulièrement élevé au cours de la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal. Un caillot peut se former dans de nombreuses parties du corps.

Soyez à l'affût des effets secondaires graves suivants et communiquez immédiatement avec votre médecin s'ils se manifestent :

- douleur thoracique aiguë, expectorations sanglantes ou manque soudain de souffle (ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot sanguin dans un poumon);
- douleur ou enflure au mollet (ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot sanguin dans la jambe);
- douleur ou serrement thoracique (ces symptômes pourraient indiquer une crise cardiaque);
- mal de tête ou vomissements intenses soudains ou s'aggravant, étourdissements ou évanouissements, troubles de la vue ou de la parole, ou faiblesse ou insensibilité d'un bras ou d'une jambe (ces symptômes pourraient indiquer

- un accident vasculaire cérébral);
- perte soudaine de la vue, complète ou partielle (ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot sanguin dans l'œil).

Chacune de ces manifestations peut entraîner la mort ou l'invalidité. Des caillots peuvent également se former, bien que rarement, dans les vaisseaux sanguins de l'œil, entraînant la cécité ou une détérioration de la vue, ou dans un vaisseau sanguin qui alimente un bras ou une jambe, entraînant des lésions ou l'amputation d'un membre.

La fréquence d'apparition des caillots sanguins est plus élevée chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux. Le risque de formation de caillots semble augmenter avec la dose d'œstrogène administré. Il est donc important d'utiliser la plus faible dose d'œstrogène possible.

2. Cancer du sein

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

Certaines utilisatrices de contraceptifs hormonaux peuvent courir un risque plus élevé de présenter un cancer du sein avant la ménopause, qui a lieu vers l'âge de 50 ans. Ces femmes peuvent être des utilisatrices de longue date de contraceptifs oraux (plus de 8 ans) ou des femmes qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'emploi 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 sur l'espérance de vie d'une femme. Malgré ce qui précède, les risques liés à l'emploi de contraceptifs oraux semblent être faibles. Toutes les femmes devraient se faire examiner les seins chaque année par un professionnel de la santé.

DEMANDEZ CONSEIL À VOTRE MÉDECIN AFIN DE SAVOIR QUAND ET COMMENT PRATIQUER L'AUTOEXAMEN DES SEINS.

3. Cancer du col de l'utérus

Au cours de certaines études, on a observé une augmentation de la fréquence du cancer du col de l'utérus chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux, bien que ces résultats puissent être liés à des facteurs autres que la prise de contraceptifs oraux. Toutefois, on ne dispose pas de preuves suffisantes pour exclure la possibilité que les contraceptifs oraux puissent causer de tels cancers.

4. Tumeurs au foie

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

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez une douleur aiguë ou une masse dans l'abdomen.

5. Affections de la vésicule biliaire

Les utilisatrices de contraceptifs oraux courent un risque plus élevé de présenter une affection de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après 4 ou 5 ans d'utilisation.

6. Utilisation pendant la grossesse

Les contraceptifs oraux ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse. Il n'existe cependant aucune donnée qui porte à croire que les contraceptifs oraux puissent nuire au développement d'un enfant à naître. Interrogez votre médecin à propos des risques pour l'enfant à naître qui seraient associés aux médicaments pris pendant la grossesse.

7. Utilisation après un accouchement ou après un avortement spontané ou thérapeutique

Après un accouchement ou après un avortement spontané ou thérapeutique, votre médecin vous indiquera le bon moment pour commencer à utiliser Indayo.

8. Grossesse après l'arrêt d'Indayo

Lorsque vous cesserez de prendre Indayo, vous aurez des menstruations. Vous devriez attendre jusqu'aux prochaines menstruations, qui devraient survenir au cours des 4 à 6 semaines suivantes, avant de devenir enceinte. De cette façon, il sera plus facile de déterminer la date de la conception. Consultez votre médecin pour des recommandations sur les autres méthodes contraceptives que vous pourriez utiliser dans l'intervalle.

9. Utilisation pendant l'allaitement

Si vous allaitez, consultez votre médecin avant de commencer à prendre un contraceptif oral. On sait que les hormones que renferme le contraceptif oral passent dans le lait maternel. Celles-ci peuvent faire diminuer la quantité de lait maternel produit. Des effets indésirables chez l'enfant ont été signalés, notamment une jaunisse (jaunissement de la peau) et une augmentation du volume des seins. Vous devriez employer une autre méthode contraceptive et n'envisager l'utilisation d'un contraceptif oral qu'après avoir complètement sevré votre enfant.

Certains médicaments peuvent interagir avec les contraceptifs oraux et les rendre moins efficaces dans la prévention de la grossesse ou entraîner une augmentation des métrorragies (saignements entre les menstruations). Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, qu'il s'agisse d'un médicament d'ordonnance, d'un médicament en vente libre ou d'un produit à base d'herbes médicinales. Informez également tout autre médecin ou dentiste qui vous prescrirait un médicament (ou votre pharmacien) que vous prenez Indayo. Ils pourront vous dire si vous devez utiliser une méthode contraceptive additionnelle et, si c'est le cas, pendant combien de temps.

Parmi les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec Indayo, on retrouve :

- médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (p. ex. primidone, phénytoïne, barbituriques, carbamazépine, lamotrigine, oxcarbazépine, topiramate, félbamate), la tuberculose (p. ex. rifampicine, rifabutine) et les infections au VIH (p. ex. ritonavir);
- antibiotiques utilisés pour traiter les maladies infectieuses (p. ex. pénicillines, tétracyclines); vous pourriez courir un plus grand risque de présenter un type particulier de dysfonctionnement du foie si vous prenez simultanément de la troléandomycine et des contraceptifs oraux;
- cyclosporine;
- antifongiques (p. ex. griséofulvine);
- millepertuis (remède à base d'herbe médicinale principalement utilisé dans le traitement de l'humeur dépressive);
- hypocholestérolémiants (p. ex. clofibrate);
- antihypertenseurs (médicaments pour maîtriser la pression sanguine élevée);
- antidiabétiques et insuline (médicaments utilisés pour traiter le diabète);
- prednisone;
- sédatifs et hypnotiques (p. ex. benzodiazépines, barbituriques, hydrate de chloral, glutéthimide, méprobamate);
- antidouleurs (mépéridine);
- antidépresseurs (p. ex. clomipramine);
- certains suppléments alimentaires (p. ex. vitamine B₁₂, acide folique);
- antiacides (utiliser 2 heures avant ou après la prise d'Indayo)
- associations médicamenteuses contre l'hépatite C qui contiennent du glécaprévir/pibrentasvir et du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir.

Le contraceptif oral peut également interagir avec le mode d'action d'autres médicaments.

Cette liste d'interactions médicamenteuses de certains

produits avec Indayo n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin pour obtenir des renseignements supplémentaires sur les interactions médicamenteuses possibles avec Indayo.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

1. LISEZ ATTENTIVEMENT LES INSTRUCTIONS QUI SUIVENT :
 - avant de commencer à prendre les comprimés.
 - chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.
2. LA BONNE FAÇON DE PRENDRE INDAYO CONSISTE À PRENDRE UN COMPRIMÉ CHAQUE JOUR À LA MÊME HEURE.
Si vous oubliez de prendre des comprimés ou si vous commencez une nouvelle plaquette en retard, vous pourriez devenir enceinte. Plus vous oubliez de comprimés, plus vous risquez de devenir enceinte.
3. BEAUCOUP DE FEMMES ONT MAL AU CŒUR AU COURS DES PREMIÈRES SEMAINES D'UTILISATION D'UN CONTRACEPTIF ORAL.
Si c'est votre cas, ne cessez pas de prendre le contraceptif oral, car le problème se résout habituellement de lui-même. Sinon, consultez un professionnel de la santé.
4. BEAUCOUP DE FEMMES ONT DES MICRORRAGIES OU DE LÉGÈRES PERTES DE SANG AU COURS DES PREMIERS MOIS D'UTILISATION D'INDAYO. **Ne cessez pas de prendre vos comprimés, même si vous avez des saignements irréguliers.** Si les saignements persistent pendant plus de quelques jours, consultez un professionnel de la santé.
5. SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE DES COMPRIMÉS, IL SE PEUT AUSSI QUE VOUS AYEZ DE LÉGÈRES PERTES DE SANG, même si vous prenez ultérieurement les comprimés oubliés. Les jours où vous prenez deux comprimés pour compenser un oubli, vous pourriez également avoir de légères nausées.
6. SI VOUS SOUFFREZ DE VOMISSEMENTS OU DE DIARRHÉE OU SI VOUS PRENEZ CERTAINS MÉDICAMENTS, par exemple des antibiotiques ou du millepertuis (herbe médicinale), Indayo pourrait être moins efficace. Utilisez une méthode contraceptive additionnelle (comme des condoms en latex et un spermicide), jusqu'à ce que vous puissiez consulter un professionnel de la santé.
7. SI VOUS AVEZ DE LA DIFFICULTÉ À VOUS

SOUVENIR DE PRENDRE INDAYO, discutez avec votre médecin des moyens qui pourraient vous aider à penser à prendre vos comprimés ou des autres méthodes contraceptives que vous pourriez envisager.

8. SI VOUS AVEZ DES QUESTIONS OU SI VOUS N'ÊTES PAS SÛRE DE COMPRENDRE L'INFORMATION CONTENUE DANS LE PRÉSENT FEUILLET, consultez votre professionnel de la santé.

AVANT DE COMMENCER À PRENDRE INDAYO

1. DÉCIDEZ À QUELLE HEURE VOUS VOULEZ PRENDRE VOS COMPRIMÉS. Il est important de prendre les comprimés à peu près à la même heure chaque jour.

EXAMINEZ VOTRE BOÎTIER DE COMPRIMÉS POUR CYCLE PROLONGÉ. Le boîtier de comprimés consiste en trois volets contenant des plaquettes qui renferment 91 comprimés scellés individuellement (un cycle de 13 semaines ou de 91 jours). Sur les 91 comprimés, 84 sont roses (comprimés actifs contenant des hormones) et 7 sont blancs (comprimés inactifs sans hormone). Le premier et le deuxième volet contiennent 28 comprimés roses chacun (4 rangées de 7 comprimés). Le troisième volet contient 35 comprimés, soit 28 comprimés roses (4 rangées de 7 comprimés) et 7 comprimés blancs (1 rangée de 7 comprimés).

TROUVEZ ÉGALEMENT :

- à quel endroit sur la plaquette du premier volet vous devez commencer à prendre les comprimés (coin supérieur gauche marqué d'une flèche de départ);
 - dans quel ordre vous devez prendre les comprimés (suivre les semaines et la flèche).
2. ASSUREZ D'AVOIR EN TOUT TEMPS UNE AUTRE MÉTHODE CONTRACEPTIVE À PORTÉE DE LA MAIN (comme des condoms ou un spermicide), que vous pourrez utiliser si vous oubliez de prendre des comprimés.

QUAND COMMENCER À PRENDRE INDAYO

1. Prenez le premier comprimé « actif » rose le *dimanche suivant le début de vos menstruations*, même si vous avez encore des saignements. Si vos menstruations commencent un dimanche, prenez le premier comprimé rose ce jour-là.
2. *Utilisez une autre méthode contraceptive (comme des condoms ou un spermicide)* si vous avez des relations sexuelles au cours des 7 premiers jours d'utilisation

(du dimanche où vous avez pris votre premier comprimé rose au dimanche suivant).

COMMENT UTILISER INDAYO

1. **Prenez un comprimé chaque jour à la même heure jusqu'à ce que vous ayez pris tous les comprimés du boîtier. Ne sautez pas de comprimés, même si vous avez des microrragies ou des saignements** ou si vous avez mal au cœur (nausées).

Ne sautez pas de comprimés même si vous n'avez pas de relations sexuelles très souvent.

2. LORSQUE LE BOÎTIER DE COMPRIMÉS EST VIDE

Après avoir pris le dernier comprimé blanc, prenez **dès le lendemain** le premier comprimé rose d'un nouveau boîtier de comprimés, peu importe le moment où vos menstruations ont commencé. Vous devriez commencer le nouveau boîtier un dimanche.

3. **Si vous n'avez pas de menstruations lorsque vous prenez les comprimés blancs, consultez un professionnel de la santé, car vous pourriez être enceinte.**

Posologie habituelle

Un (1) comprimé rose par jour pendant 84 jours consécutifs, puis 1 comprimé blanc par jour pendant 7 jours.

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Indayo, 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.

Les symptômes de surdose peuvent comprendre des nausées, des vomissements ou des saignements vaginaux. Les données disponibles sur l'ingestion accidentelle de contraceptifs oraux par des enfants n'indiquent aucun effet grave. En cas de surdose, communiquez avec votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.

Dose oubliée :

Si vous **OUBLIEZ 1** comprimé « actif » rose :

- Prenez le comprimé oublié dès que possible. Prenez le prochain comprimé à l'heure habituelle. Cela signifie que vous prendrez 2 comprimés la même journée.
- Si vous avez des relations sexuelles, vous n'avez pas besoin de prendre une méthode contraceptive additionnelle.

Si vous **OUBLIEZ 2** comprimés « actifs » roses de suite :

1. Prenez 2 comprimés le jour où vous vous rendez compte de votre oubli, puis 2 comprimés le jour suivant.
2. Prenez ensuite 1 comprimé par jour jusqu'à la fin de la plaquette.
3. Vous **POURRIEZ DEVENIR ENCEINTE** si vous avez des relations sexuelles dans les *7 jours* suivant le moment où vous recommencez à prendre les comprimés. Vous **DEVEZ** utiliser une autre méthode contraceptive (comme les condoms ou un spermicide) pendant les 7 jours suivant le moment où vous recommencez à prendre les comprimés.

Si vous **OUBLIEZ 3** comprimés « actifs » roses **OU PLUS** de suite :

1. Ne sortez pas les comprimés oubliés de la plaquette, car vous ne devez pas les prendre. Prenez 1 comprimé par jour, comme indiqué sur la plaquette, jusqu'à la fin de la plaquette. Par exemple, si vous recommencez à prendre les comprimés un jeudi, prenez le comprimé situé sous « jeudi » et ne prenez pas les comprimés oubliés précédents. Vous présenterez peut-être des saignements au cours de la semaine suivant l'oubli des comprimés.
2. Vous **POURRIEZ DEVENIR ENCEINTE** si vous avez des relations sexuelles au cours des jours où vous avez oublié de prendre des comprimés ou encore des 7 jours suivant le moment où vous recommencez à prendre les comprimés.
3. Vous **devez** utiliser une méthode contraceptive non hormonale (comme les condoms ou un spermicide) lorsque vous oubliez de prendre des comprimés et pendant les 7 jours suivant le moment où vous recommencez à prendre les comprimés. **Si vous n'avez pas de menstruations lorsque vous prenez les comprimés blancs, consultez un professionnel de la santé, car vous pourriez être enceinte.**

Si vous **OUBLIEZ** de prendre **N'IMPORTE QUEL** comprimé inactif blanc :

1. Jetez les comprimés oubliés.
2. Continuez de prendre les comprimés comme d'habitude, jusqu'à ce que la plaquette soit vide.
3. Vous n'avez pas besoin d'utiliser une méthode contraceptive additionnelle.

ENFIN, SI VOUS N'ÊTES PAS SÛRE DE SAVOIR QUOI FAIRE SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE DES COMPRIMÉS :

1. Utilisez une **MÉTHODE CONTRACEPTIVE ADDITIONNELLE** chaque fois que vous avez des relations sexuelles;
2. **CONTINUEZ À PRENDRE 1 COMPRIMÉ PAR JOUR** jusqu'à ce que vous ayez consulté un professionnel de la santé.

SI VOUS OUBLIEZ PLUS DE 1 COMPRIMÉ 2 MOIS

DE SUITE, DISCUTEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU D'AUTRES PROFESSIONNELS DE VOTRE CLINIQUE des moyens qui pourraient vous aider à penser à prendre vos comprimés ou des autres méthodes de contraception que vous pourriez envisager.

Avantages non contraceptifs des contraceptifs oraux

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

- Les contraceptifs oraux combinés contenant de l'œstrogène et un progestatif réduisent l'incidence du cancer de l'ovaire et de l'endomètre.
- Les contraceptifs oraux réduisent le risque d'affections bénignes (non cancéreuses) du sein et de kystes ovariens.
- Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang pendant leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive.
- Les contraceptifs oraux pourraient réduire la fréquence des douleurs menstruelles et du syndrome prémenstruel (SPM).
- L'acné, l'hirsutisme (pousse excessive de poils) et d'autres affections liées aux androgènes pourraient être réduits.
- Il est possible que les grossesses ectopiques (dans les trompes de Fallope) surviennent moins souvent.
- La fréquence des infections pelviennes aiguës pourrait être moins élevée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires suivants ont été signalés lors de l'utilisation de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol.

La plupart des effets secondaires des contraceptifs oraux ne sont pas graves. Les plus fréquemment signalés sont : nausées, vomissements, saignements ou microrragies intermenstruels, gain de poids, sensibilité des seins et difficulté à porter des verres de contact. Certains de ces effets secondaires, surtout les nausées et les vomissements, s'atténuent généralement au cours des 3 premiers mois d'utilisation.

D'autres effets secondaires peuvent se produire, notamment : rétention d'eau, noircissement de la peau (particulièrement sur le visage), maux de tête, nervosité, dépression, étourdissements, perte de cheveux, infections vaginales et réactions allergiques. Si vous présentez l'un de ces symptômes, consultez un professionnel de la santé.

Au cours d'essais cliniques, deux femmes ont présenté une

embolie pulmonaire et une femme, un infarctus du myocarde (crise cardiaque) pendant l'emploi de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol.

Vous aurez plus de saignements ou de microorragies entre les menstruations que si vous preniez un contraceptif oral dont le cycle est de 28 jours. Au cours du premier cycle de traitement par les comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol, environ 1 femme sur 3 peut présenter 20 jours ou plus de microorragies ou de saignements non prévus (saignements se produisant lorsque vous prenez les comprimés roses).

Les saignements irréguliers peuvent varier de légères taches entre les menstruations à une métrorragie, qui est un écoulement de sang très semblable aux menstruations habituelles. Les saignements irréguliers se produisent le plus souvent au cours des premiers cycles de 91 jours d'utilisation de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol et ont tendance à diminuer au cours des cycles suivants, mais il est possible que vous ayez des saignements irréguliers même si vous prenez des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol depuis un certain temps. De tels saignements ne sont habituellement pas indicateurs d'un problème grave. **Il est important de continuer à prendre vos comprimés au moment approprié, même si vous avez des saignements irréguliers.** Si les saignements persistent pendant plus de 7 jours consécutifs, consultez un professionnel de la santé.

Des utilisatrices de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol ont arrêté le traitement en raison de saignements imprévus ou de microorragies ou les deux. Toutefois, cette raison a été signalée plus souvent au cours des 7 premiers mois de traitement que pendant les 5 derniers mois de traitement. Les saignements imprévus ou les microorragies ou les deux ont continué à diminuer au fil du traitement.

Les symptômes additionnels suivants ont été signalés chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux en général :

- difficulté à porter des verres de contact;
- irritation ou infections vaginales;
- infections ou inflammation des voies urinaires;
- infections des voies respiratoires supérieures (rhume, bronchite, écoulement nasal, congestion nasale, mal de gorge, etc.);
- maux de tête intenses;
- insomnie;
- aménorrhée (absence de menstruations ou de métrorragie);
- symptômes ressemblant à ceux de la grippe;
- allergie, fatigue et fièvre;
- diarrhée et flatulences.

Après la commercialisation du médicament, on a signalé des cas d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de thrombose veineuse profonde et d'embolie

pulmonaire chez des utilisatrices de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol. Ces effets secondaires ont été signalés et leur lien avec l'emploi de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol n'est pas connu.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquents			
Douleur thoracique aiguë, expectorations sanglantes ou manque soudain de souffle			X
Douleur au mollet			X
Douleur ou serrement thoracique			X
Mal de tête ou vomissements intenses soudains ou s'aggravant, étourdissements ou évanouissements, troubles de la vue ou de la parole, ou faiblesse ou insensibilité d'un bras ou d'une jambe			X
Perte soudaine de la vue, complète ou partielle			X
Masse dans un sein		X	
Douleur intense ou sensibilité dans l'abdomen		X	
Difficulté à dormir, faiblesse, manque d'énergie, fatigue ou modification de l'humeur			X

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Jaunisse ou jaunissement de la peau ou des yeux souvent accompagnés de fièvre, de fatigue, d'une perte d'appétit, d'une urine de couleur foncée ou de selles de couleur pâle			X
Pression sanguine élevée			X
Enflure inhabituelle des membres		X	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'Indayo, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

Déclaration des effets secondaires

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

- 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

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui

renferme également les renseignements pour consommateurs. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <https://www.mylan.ca>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-596-9526

Dernière révision : 18 août 2021



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca