

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrINDAYO<sup>MD</sup>**

Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol

0,15 mg et 0,03 mg, oral

USP

Contraceptif oral

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

Date d'approbation initiale :  
24 MAR 2016

Date de révision :  
12 SEP 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 285848

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

### TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » .....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	7
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>9</b>
7.1 Populations particulières.....	17
7.1.1 Femmes enceintes.....	17
7.1.2 Allaitement .....	17
7.1.3 Enfants.....	17
7.1.4 Personnes âgées.....	17
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>18</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	18
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques .....	19
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques.....	21

8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	24
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché .....	25
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>26</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	26
9.3	Interactions médicament-comportement .....	26
9.4	Interactions médicament-médicament .....	26
9.5	Interactions médicament-aliment .....	30
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	31
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	31
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>32</b>
10.1	Mode d'action .....	32
10.2	Pharmacodynamie.....	32
10.3	Pharmacocinétique.....	32
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>34</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>34</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>35</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>35</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>36</b>
14.1	Essais cliniques, par indication .....	37
14.2	Résultats de l'étude .....	38
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	38
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>39</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>40</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>41</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>		<b>42</b>

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

### **1 INDICATIONS**

Les comprimés Indayo<sup>MD</sup> (lévonorgestrel et d'éthinylestradiol, USP) sont indiqués pour la prévention de la grossesse.

#### **1.1 Enfants**

*Enfants (< 18 ans)* : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les femmes de moins de 18 ans.

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

#### **1.2 Personnes âgées**

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

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

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

- Les Patientes qui présentant une hypersensibilité au produit, aux ingrédients, médicinaux ou non, de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) ;
- 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) ;
  - dyslipoprotéïnémie 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 ;
  - Antécédents ou épisode actuel de pancréatite si associée à une hypertriglycéridémie grave ;
  - Utilisation d'associations médicamenteuses contre l'hépatite C contenant du glécaprévir / pibrentasvir ou du sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir en raison d'une hausse possible des enzymes hépatiques.

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

#### 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

Les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les infections transmises sexuellement (ITS), y compris le VIH/SIDA. Pour obtenir une protection contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou polyuréthane **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.

## **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **4.1 Considérations posologiques**

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.

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.

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.

### **4.2 Dose 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.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

#### **4.4 Administration**

En cas de microrragies ou de métrorragies :

Des métrorragies et des microrragies peuvent survenir chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux combinés (COC). 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.

En l'absence de saignements de retrait :

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 (inactifs). En l'absence de règles, il convient de prendre les mesures adéquates afin d'éliminer le diagnostic de grossesse. Si une grossesse est confirmée, il faut cesser la prise de Indayo.

Utilisation après la grossesse ou l'avortement :

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 de Indayo sont administrés au cours de cette période (voir également [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Le traitement par Indayo peut être entrepris immédiatement après un avortement au cours du premier trimestre ; si la patiente commence son utilisation de Indayo immédiatement après l'avortement, aucune méthode contraceptive additionnelle n'est nécessaire.

#### **4.5 Dose oubliée**

Des instructions détaillées destinées à la patiente au sujet des doses oubliées sont présentées dans la section « [Dose oubliée](#) » 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.

## 5 SURDOSAGE

Aucun effet nocif grave n'a été signalé à la suite de l'ingestion aiguë de fortes doses de contraceptifs oraux par de jeunes enfants. Le surdosage peut entraîner des nausées, des vomissements, une sensibilité des seins, des étourdissements, des douleurs abdominales, une somnolence ou de la fatigue et la possibilité de saignements de retrait chez les femmes. Il n'existe aucun antidote en cas de surdosage ; un traitement symptomatique devrait alors être administré.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

**Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés 0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol	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.

### Description

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. 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.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'« [ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) » de la section 3.

### 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considération péri-opératoires](#) 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**

**F. Augmentation des crises épileptiques**

### ***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.

## **Cancérogenèse et mutagenèse**

### ***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'autoexamen des seins. Il faut leur dire de prévenir leur professionnel de la santé 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***

Le facteur de risque le plus important pour le cancer du col de l'utérus est une infection persistante par le virus du papillome humain (VPH). 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.

### ***Cancers hépatocellulaires***

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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

## **Cardiovasculaire**

Voir également [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités, Hématologie, Ophtalmologie](#).

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#).

## ***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 et 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 [2 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 2 — 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 <sup>er</sup> cycle (n = 385)	4 <sup>e</sup> cycle (n = 261)
<b>Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol</b>		
≥ 7 jours	65 %	42 %
≥ 20 jours	35 %	15 %
<b>Traitement de 28 jours</b>	1 <sup>er</sup> au 4 <sup>e</sup> cycle (n = 194)	10 <sup>e</sup> au 13 <sup>e</sup> cycle (n = 158)
≥ 7 jours	38 %	39 %
≥ 20 jours	6 %	4 %

\* D'après les microrragies ou les saignements ou les deux survenus du 1<sup>er</sup> au 84<sup>e</sup> jour d'un cycle de 91 jours chez les femmes prenant des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol et du 1<sup>er</sup> au 21<sup>e</sup> 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 mcg 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.

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

De façon générale, les autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse 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/m<sup>2</sup>), un lupus érythémateux disséminé, un syndrome hémolytique et urémique, une entéropathie inflammatoire telle que la

maladie de Crohn ou une colite ulcéreuse ainsi que l'anémie drépanocytaire. 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 cholostatique, 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'ALT, la prise de Indayo doit être interrompue avant le début d'un traitement de l'hépatite C par les associations glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir [2 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.

## **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.

### ***Maladie 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.

## **Surveillance et tests 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.

## **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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## **Ophtalmologique**

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 péri-opératoires**

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 récives lorsqu'elles prennent un contraceptif oral. En cas de récive 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 liquidienne***

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.

## **Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes**

### ***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.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 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.

### **7.1.2 Allaitement**

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.

### **7.1.3 Enfants**

*Enfants (< 18 ans)* : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les femmes de moins de 18 ans.

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

### **7.1.4 Personnes âgées**

Indayo n'est pas indiqué après la ménopause.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

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

Les effets indésirables habituellement les plus fréquents chez les patientes prenant un contraceptif oral sont les nausées et vomissements qui se sont manifestés chez environ 10 % ou moins des patientes au cours du premier cycle.

Les effets indésirables suivants sont en général beaucoup moins fréquents, et même rares :

**Troubles hématopoïétiques et lymphatiques :** Syndrome hémolytique et urémique.

**Troubles otiques et labyrinthiques :** Perturbations auditives.

**Troubles oculaires :** Cataractes, changement de la courbure de la cornée (accentuation), thrombose rétinienne, intolérance aux lentilles cornéennes.

**Troubles digestifs :** Symptômes gastro-intestinaux (p. ex. crampes abdominales et ballonnements), pancréatite.

**Troubles généraux et problèmes au point d'administration :** Œdème.

**Troubles hépatobiliaires :** Ictère cholestatique.

**Infections et infestations :** Rhinite, candidose vaginale, vaginite.

**Examens :** Variation du poids corporel (augmentation ou diminution), diminution de la tolérance aux glucides.

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** Modifications de l'appétit, porphyrie.

**Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) :** Augmentation de la taille d'un léiomyome utérin.

**Troubles du système nerveux :** Chorée, étourdissements, céphalée, migraine, névrite optique.

**Troubles psychiatriques :** Modification de la libido, dépression mentale, nervosité.

**Troubles rénaux et urinaires :** Symptômes évocateurs d'une cystite, atteinte de la fonction rénale.

**Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires :** Métrorragies, microrragies, modification du flux menstruel, dysménorrhée, aménorrhée pendant et après le traitement, infertilité temporaire après l'arrêt du traitement, changements touchant les seins (sensibilité, augmentation de volume, sécrétions), hyperplasie endocervicale, diminution possible de la quantité de lait maternel, lorsque le traitement est commencé immédiatement après l'accouchement, syndrome de type prémenstruel.

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** Chloasma ou mélasme pouvant persister, alopecie, hirsutisme, érythème polymorphe, érythème noueux, éruptions hémorragiques, éruptions cutanées (allergies).

**Troubles vasculaires :** Phénomène de Raynaud.

## **8.2 Effets indésirables observés dans les 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; 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.

Les données d'innocuité comparative d'un contraceptif oral mensuel contenant une teneur similaire d'œstrogènes et de progestatifs de synthèse sur le profil lipidique ont été utilisées comme témoins ; les données disponibles sur la fonction hépatique et les biopsies de l'endomètre (50 patientes seulement) ne couvrent qu'une période d'un an.

**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 comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol – cycle de 84 jours de traitement actif).

Le Tableau 3 présente le taux d'incidence des effets indésirables signalés le plus fréquemment chez toutes les patientes traitées pendant un an. 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-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	%
<b>INFECTIONS ET INFESTATIONS</b>				
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
<b>TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX</b>				
CÉPHALÉES (SAP)	94	20,61	64	28,32
<b>TROUBLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR ET DES GLANDES MAMMAIRES</b>				
MÉNORRAGIE	53	11,62	6	2,65
DYSMÉNORRHÉE	26	5,70	9	3,98
<b>TROUBLES DE L'APPAREIL DIGES</b>				
DOULEUR PHARYNGO-LARYNGIENNE	37	8,11	12	5,31
NAUSÉES	34	7,46	20	8,85
<b>TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR ET DU TISSU CONJONCTIF</b>				
DORSALGIE	29	6,36	19	8,41
<b>TROUBLES PSYCHIATRIQUES</b>				
DÉPRESSION (SAP)	10	2,19	13	5,75

MedDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

SAP : sans autre précision

\*Comparateur : Contraceptif oral traditionnel à posologie mensuelle contenant une teneur similaire d'œstrogènes et de progestatifs de synthèse.

L'essai SEA-301A (essai clinique de phase IIIb, ouvert, multicentrique et avec groupes parallèles visant à évaluer l'innocuité du contraceptif oral de cycle prolongé comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol – cycle de 84 jours de traitement actif) est une étude de prolongation de l'étude SEA-301 ; il fournit 2 années additionnelles de données d'innocuité (n = 189) sur comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol. Les effets indésirables signalés le plus fréquemment dans l'étude SEA-301A étaient similaires à ceux observés dans l'étude SEA-301.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

#### **Effets indésirables peu fréquents (≥ 1 % à < 5 %) observés au cours des essais cliniques**

##### **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 gastro-intestinaux : 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 des tissus conjonctifs : 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 de la peau et des tissus sous-cutanés : Acné, exacerbation de l'acné et éruptions cutanées.

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : Syndrome pseudo-grippal, 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 interventionnelles : 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 otiques et labyrinthiques : Otalgie.

## **Effets indésirables peu fréquents (< 1 %) observés au cours des essais cliniques**

### **Étude 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 gastro-intestinaux : Flatulence, 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 des tissus conjonctifs : 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 post-coïtal, troubles du col utérin, kyste utérin, irritation vaginale, odeur vaginale et troubles vulvaires.

Troubles de la peau et des tissus 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 problèmes au point d'administration : 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 interventionnelles : 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 otiques et labyrinthiques : 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 hématopoïétiques et lymphatiques : Érythroblastose du nouveau-né, anémie, lymphadénopathie, anémie ferriprive et syndrome mononucléosique.

Troubles 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 nutritionnels : 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.

Les effets indésirables signalés peu fréquemment dans l'étude SEA-301A (d'une durée de 2 ans) étaient similaires à ceux observés dans l'étude SEA-301 (d'une durée d'un an).

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

Au cours de l'essai SEA-301 (d'une durée de 1 an), le pourcentage de patientes prenant 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 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 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.

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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 hématopoïétiques et lymphatiques : Anémie.

Troubles cardiaques : Arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, tachycardie supraventriculaire.

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

Troubles endocriniens : Hyperprolactinémie.

Troubles gastro-intestinaux : Colite ischémique.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Macrocéphalie acquise, masse musculaire.

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

Troubles du système nerveux : Accident vasculaire cérébral, 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, hémorragie vaginale.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Dermatose neutrophile aiguë fébrile, vascularite leucocytoclasique, lésion cutanée.

Troubles vasculaires : Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 4](#) et [5](#)). 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.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Le tabagisme augmente le risque d'effets 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 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.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans les [tableaux 4](#) et [5](#) ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

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

<b>Tableau 4 : Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux</b>			
<b>Classe du composé</b>	<b>Médicament</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
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 mcg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode.
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation entéro-hépatique; 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.

**Tableau 4 : Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux**

<b>Classe du composé</b>	<b>Médicament</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
	Rifampicine	Augmentation du métabolisme des progestatifs; accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomiques hépatiques ; perturbation de la circulation entéro-hépatique.	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.
Hypocholestérolémians	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.	Administer à deux heures d'intervalle.
Autres	Phénylbutazone Antihistaminiques Analgésiques Antimigraigneux Vitamine E	Réduction non confirmée de l'efficacité des contraceptifs oraux signalée.	

<b>Tableau 5 : Modification de l'action de certains médicaments par les contraceptifs oraux</b>			
<b>Classe du composé</b>	<b>Médicament</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
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. Cependant, potentialisation possible de l'action pharmacodynamique chez certaines patientes prenant des contraceptifs oraux.	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 lamotrigine a été observées suite à l'administration de contraceptifs oraux combinés. Cet effet pourrait être le résultat d'une induction du processus de glucuronidation de la lamotrigine.  Des niveaux inférieurs de lamotrigine peuvent induire de nouvelles crises.	Utiliser une autre méthode.
Antidiabétiques	Hypoglycémiantes 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 méthylidopa	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	Ajuster la dose de médicament,

<b>Tableau 5 : Modification de l'action de certains médicaments par les contraceptifs oraux</b>			
<b>Classe du composé</b>	<b>Médicament</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
		médicament (diminution du métabolisme).	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 par l'utilisation à court terme de contraceptifs oraux.	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	Prednisonne	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 lors de la prise de contraceptifs oraux.	Il peut être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou d'administrer un supplément.

<b>Tableau 5 : Modification de l'action de certains médicaments par les contraceptifs oraux</b>			
<b>Classe du composé</b>	<b>Médicament</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Médicaments contre l'hépatite C combinaisons	glécaprévir/pibrenasvir et du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir	Élévations potentielles de l'ALT.	Évitez l'utilisation concomitante
Mépéridine		Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC due à la diminution du métabolisme de la mépéridine.	Utiliser avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments apparentés	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 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 <sub>12</sub>		Réduction des concentrations sériques de vitamine B <sub>12</sub> 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 modifiées. 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.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

## 9.7 Interactions médicament-tests 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. Épreuves fonctionnelles hépatiques

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

#### B. Tests de coagulation

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

#### C. Épreuves fonctionnelles thyroïdiennes

Augmentation des liaisons de la thyroxine aux protéines, comme en témoignent l'augmentation des concentrations de la thyroxine sérique totale et la diminution de la captation de T3 par une résine.

#### 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.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Les contraceptifs oraux combinés inhibent 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.

### 10.2 Pharmacodynamie

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) est responsable de 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.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Absorption :** Aucune étude spécifique n'a été menée sur la biodisponibilité absolue de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol chez l'être humain. Cependant, les rapports d'études publiés indiquent 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 presque totalement 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 quotidienne de 2 comprimés chez des femmes en bonne santé et à jeun sont présentés dans le Tableau 6.

**Tableau 6 — 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 ± 1,5 ng/mL	29,8 ± 8,3 heures	60,8 ± 25,6 ng*h/mL	1,4 ± 0,3 h
Éthinylestradiol	145 ± 45 pg/mL	15,4 ± 3,2 heures	1 307 ± 361 pg*h/mL	1,6 ± 0,5 h

**Distribution :** Les volumes de distribution apparents du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol sont d'environ 1,8 L/kg et 4,3 L/kg, respectivement. Le lévonorgestrel se lie aux protéines à environ 97,5 à 99 %, 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 l'albumine sérique à environ 95 à 97 %. 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. Ceci est dû en partie aux 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 17β-OH pour former des conjugués de sulfate et, dans une mesure moins importante, des conjugués de glucuronide dans le plasma. On trouve également des quantités significatives de 3α,5β tétrahydrolévonorgestrel conjugué et non conjugué dans le plasma, ainsi que de beaucoup plus faibles quantités de 3α,5α tétrahydrolévonorgestrel et de 16β-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 d'une partie de l'éthinylestradiol n'ayant pas été transformé par le cytochrome CYP3A4 du foie. 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 (51). Les divers métabolites hydroxylés peuvent subir une méthylation ou une conjugaison subséquente ou les deux.

**Élimination:** 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 de sulfate, puis est soumis à la circulation entéro-hépatique. 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 et états pathologiques particuliers**

**Enfants** : L'innocuité et l'efficacité de 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.

**Polymorphisme génétique** : Aucune donnée disponible.

**Origine ethnique** : Aucune étude officielle n'a été menée quant à l'effet de la race sur la pharmacocinétique de 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.

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

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

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

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

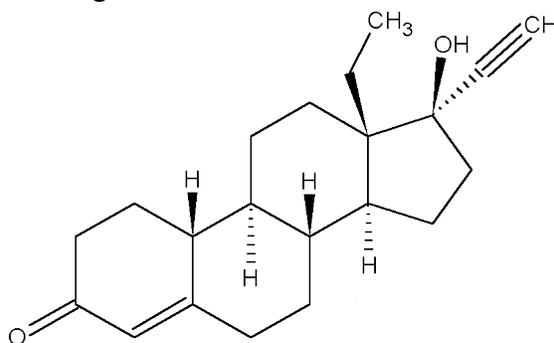
Sans objet.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

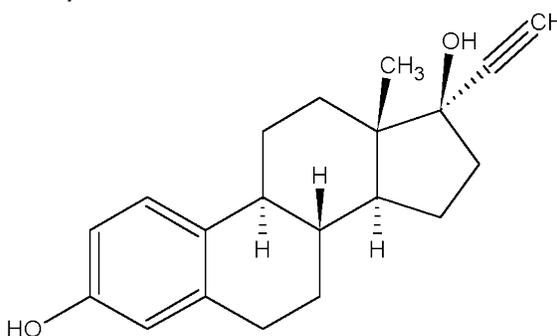
### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	lévonorgestrel éthinylestadiol
Nom chimique :	lévonorgestrel : 13 $\beta$ -éthyl-17 $\beta$ -hydroxy-18,19- dinor-17 $\alpha$ -prégn-4-èn-20-yn-3-one éthinylestadiol : 17 $\alpha$ -éthynyl-1,3,5(10)-estratriène-3,17- $\beta$ -diol
Formule moléculaire et masse moléculaire :	lévonorgestrel : C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> , 312,45 éthinylestadiol : C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> , 296,40
Formule de structure :	lévonorgestrel :



éthinylestadiol :



#### 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.

éthinylestadiol :

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

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 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 un an.

#### **Nombre de grossesses par 100 femmes par année :**

Comprimés de combinaison	moins de 1 à 2
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Condom avec mousse ou gel spermicide	1 à 6
Minipilule	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec mousse ou gel spermicide	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Capot cervical avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique (méthodes rythmiques de tous genres)	2 à 20
Aucune contraception	60 à 85

## 14.1 Essais cliniques, par indication

### Prévention de la grossesse

**Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes dans les essais cliniques pour la prévention de la grossesse**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
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 comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol – cycle de 84 jours de traitement actif	Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol : lévonorgestrel (150 mcg); éthinylestradiol (30 mcg), voie Orale  Comparateur* : lévonorgestrel (150 mcg); éthinylestradiol (30 mcg), voie Orale  Durée : Un an (4 cycles de 91 jours)	Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol : 456  Comparateur* : 226	Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol : 27,8 (18 – 40)  Comparateur* : 27,83 (19 – 40)	Femmes (100 %)

\* Comparateur : Contraceptif oral traditionnel à posologie mensuelle contenant une teneur similaire d'œstrogènes et de progestatifs de synthèse.

L'innocuité et l'efficacité de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol ont été évaluées dans une étude d'un an (4 cycles de 91 jours) dans un essai clinique ouvert multicentrique mené chez 456 femmes de 18 à 40 ans. L'effectif global comprenait des femmes de diverses origines ethniques se répartissant comme suit : caucasienne (76,97 %), afro-américaine (10,96 %), hispanique (7,02 %), asiatique (2,19 %), autre origine ethnique (2,85 %). Le poids de ces femmes se situait entre 84 et 304 lb (38,1 et 137,9 kg) (IMC : 14,47 – 45,29), pour une moyenne de 156,39 lb (70,9 kg) (IMC : 26,16). Parmi les femmes de l'essai : 18,86 % étaient fumeuses, 63,16 % étaient des utilisatrices de contraceptifs oraux, 28,95 % avaient des antécédents d'utilisation de contraceptifs oraux et 7,68 % venaient tout juste de commencer à en faire usage.

La démographie de l'effectif de Nordette (N = 226) était similaire à celle de l'effectif de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol.

### 14.2 Résultats de l'étude

Lors d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 1 an mené chez des femmes de 18 à 35 ans, 4 grossesses ont été signalées au cours de 809 cycles complets de 91 jours de traitement contraceptif par 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.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

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<sup>MD</sup> (0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol) (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada) à celle des comprimés Seasonale<sup>MD</sup> (0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol) (Duramed Pharmaceuticals Inc.).

Un résumé des données provenant des sujets inclus dans l'analyse statistique (N = 26 pour lévonorgestrel et N = 27 pour éthinylestradiol) est présenté dans les tableaux ci-dessous :

Lévonorgestrel (2 x 0,15 mg/0,03 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
<b>ASC<sub>0-72h</sub></b> <b>(ng*h/mL)</b>	77,96 89,10 (50,60)	78,59 88,34 (48,55)	99	94 - 105
<b>ASC<sub>i</sub></b> <b>(ng*h/mL)</b>	103,26 119,1 (51,73)	103,84 117,6 (50,07)	99	94 - 105
<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/mL)</b>	5,79 6,24 (36,27)	6,74 7,26 (38,44)	86	81 - 92
<b>T<sub>½</sub><sup>3</sup></b> <b>(h)</b>	38,68 (30,16)	38,58 (27,88)		
<b>T<sub>max</sub><sup>3</sup></b> <b>(h)</b>	2,18 (28,16)	1,47 (30,90)		

<sup>1</sup> INDAYO<sup>MD</sup> (lévonorgestrel et d'éthinylestradiol) Comprimés, à 0,15 mg/0,03 mg, (Mylan Pharmaceuticals ULC)

<sup>2</sup> Seasonale<sup>MD</sup> (lévonorgestrel et d'éthinylestradiol) Comprimés, à 0,15 mg/0,03 mg, (Duramed Pharmaceuticals Inc., Canada)

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

Éthinylestradiol (2 x 0,15 mg/0,03 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
<b>ASC<sub>T</sub></b> <b>(pg*h/mL)</b>	1722 1827 (31,46)	1755 1857 (31,17)	98	94 - 102
<b>ASC<sub>I</sub></b> <b>(pg*h/mL)</b>	1865 1970 (30,07)	1898 2000 (29,90)	98	95 - 102
<b>C<sub>max</sub></b> <b>(pg/mL)</b>	150,1 156,6 (27,31)	167,2 175,9 (30,92)	90	86 - 94
<b>T<sub>½</sub><sup>3</sup></b> <b>(h)</b>	15,55 (17,04)	15,49 (19,42)		
<b>T<sub>max</sub><sup>3</sup></b> <b>(h)</b>	1,87 (30,20)	1,79 (21,15)		

<sup>1</sup> INDAYO<sup>MD</sup> (lévonorgestrel et d'éthinylestradiol) Comprimés, à 0,15 mg/0,03 mg, (Mylan Pharmaceuticals ULC)

<sup>2</sup> Seasonale<sup>MD</sup> (lévonorgestrel et d'éthinylestradiol) Comprimés, à 0,15 mg/0,03 mg, (Duramed Pharmaceuticals Inc., Canada)

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

## 15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### **Toxicologie générale :**

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.

### **Cancérogénicité :**

L'association existant entre les tumeurs mammaires et l'utilisation de contraceptifs hormonaux chez le chien (beagle) a été largement documentée dans les rapports d'études publiées. Bon nombre d'études 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 trois à quatre 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.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. <sup>Pr</sup>SEASONALE<sup>MD</sup> comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol, 0,15 mg and 0,03 mg, numéro de contrôle de la présentation 279010, Monographie de produit, Teva Canada Limitée. (14 FÉV 2024)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

**PrINDAYO<sup>MD</sup>**

#### **Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol, USP**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **Indayo**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **Indayo**.

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

**Le tabagisme augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge, en particulier chez les femmes de plus de 35 ans, ainsi qu'avec le nombre de cigarettes fumées. Pour cette raison, les femmes de plus de 35 ans qui fument ne devraient pas utiliser Indayo.**

**Les contraceptifs oraux NE PROTÈGENT PAS contre les infections transmises sexuellement (ITS), y compris le VIH/SIDA.**

**Pour obtenir une protection contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane CONJOINTEMENT AVEC la prise d'un contraceptif oral.**

**Indayo produit une exposition hormonale annuelle plus élevée que celle obtenue avec des contraceptifs oraux mensuels classiques ayant une teneur similaire en œstrogènes et en progestatifs de synthèse (9 semaines additionnelles d'exposition hormonale par année). Cette exposition accrue peut augmenter le risque de formation de caillots sanguins.**

#### **À quoi Indayo sert-il ?**

Indayo est utilisé pour prévenir la grossesse chez les femmes de 18 ans ou plus. Pour pouvoir utiliser Indayo, les femmes doivent avoir eu leurs premières règles (ménarche).

#### **Comment Indayo agit-il ?**

Indayo est un contraceptif oral (pilule anticonceptionnelle) considéré comme combiné, car il contient deux hormones sexuelles féminines, le lévonorgestrel et l'éthinylestradiol. Il s'est révélé efficace dans la prévention de la grossesse lorsqu'il est utilisé conformément aux directives du professionnel de la santé.

Les contraceptifs hormonaux combinés tels que Indayo agissent de deux façons :

1. ils inhibent la libération mensuelle d'un ovule par les ovaires ;

- 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.

### **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, l'une d'entre elles deviendrait enceinte. La probabilité de devenir enceinte augmente en cas d'utilisation inappropriée de Indayo.

### **Autres moyens de prévenir la grossesse**

Il existe d'autres méthodes contraceptives. Elles sont généralement moins efficaces que les contraceptifs oraux. Cependant, 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 deviendraient enceintes en un an.

### **Nombre de grossesse par 100 femmes par année**

Contraceptif oral combiné	moins de 1 à 2
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Condom avec mousse ou gel spermicide	1 à 6
Minipilule	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec mousse ou gel spermicide	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Capot cervical avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique (méthodes rythmiques), tout type de méthode	2 à 20
Absence de contraception	60 à 85

Les différences dans les taux de grossesse s'expliquent par le fait que certaines femmes ne sont pas aussi attentives et régulières qu'elles le devraient lorsqu'elles utilisent des contraceptifs oraux. Cette observation ne s'applique pas aux implants sous-cutanés ou aux DIU, ceux-ci étant implantés sous la peau ou dans l'utérus. Si vous faites attention et que vous utilisez votre méthode de contraception régulièrement, les taux de grossesse devraient être plus faibles. Certaines méthodes de contraception nécessitent plus d'effort que de simplement prendre un comprimé par jour.

### **Quels sont les ingrédients de Indayo ?**

Ingrédients médicinaux : Lévonorgestrel et d'éthinylestradiol

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.

### **Indayo est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés roses contenant 0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol.

Comprimés blancs ne contenant aucun ingrédient médicinal.

### **Vous ne devez pas prendre Indayo si :**

- vous avez des antécédents de caillots sanguins dans les jambes ou dans une autre partie du corps, ou vous présentez actuellement un tel problème ;
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de crise cardiaque, ou de coronaropathie (dont l'angine de poitrine) ou d'une affection qui pourrait être un signe avant-coureur d'AVC (comme un mini-AVC ou un AVC régressif de faible intensité) ;
- vous avez une valvulopathie avec complications ;
- vous présentez les facteurs de risque de caillots sanguins suivants :
  - hypertension grave
  - diabète avec complications
  - anomalie connue de la coagulation sanguine, telle que :
    - mutation Leiden du facteur V
    - résistance à la protéine C activée (PCA)
    - déficit en antithrombine III
    - déficit en protéine C
    - déficit en protéine S
    - hyperhomocystéinémie
    - mutation G20210A de la prothrombine
    - anticorps antiphospholipides
  - taux très élevés de cholestérol ou de triglycérides sanguins ;
  - chirurgie lourde prévue ou imminente (des jambes, du bassin ou du système nerveux, entre autres) ;
  - alitement prolongé ou incapacité à rester debout ou à vous mouvoir pendant une période prolongée ;
  - tabagisme important (> 15 cigarettes par jour) et âge supérieur à 35 ans ;

- vous avez des antécédents de migraines avec aura focale (éclair lumineux, tache aveugle ou autres altérations de la vue) ou souffrez actuellement de telles migraines ;
- vous avez une maladie du foie ;
- vous avez une tumeur du foie (cancéreuse ou non) ou en avez déjà eu une ;
- vous avez la jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux) ou l'avez déjà eue. Il se peut que ce problème soit survenu durant une grossesse ou qu'il soit lié à des médicaments pris pendant cette période.
- vous êtes atteinte ou soupçonnez être atteinte d'un cancer du sein ou de l'utérus ou d'un autre cancer œstrogéno-dépendant ;
- vous avez des saignements vaginaux inhabituels de cause inconnue ;
- vous avez perdu la vue en raison d'une maladie des vaisseaux sanguins de l'œil ;
- vous êtes enceinte ou pensez l'être ;
- vous avez des antécédents de pancréatite (inflammation du pancréas) associée à des taux sanguins élevés de lipides ou souffrez actuellement de cette maladie ;
- vous êtes allergique à l'éthinylestradiol, au lévonorgestrel ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux de Indayo (voir **Quels sont les ingrédients de Indayo ?**) ;
- vous prenez des antiviraux contenant l'association glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir afin de traiter une infection par le virus de l'hépatite C (VHC).

**Avant de prendre Indayo, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous :**

- fumez ;
- avez des antécédents personnels de maladie du sein (comme une masse mammaire) ou des antécédents familiaux de cancer du sein ;
- faites de l'hypertension ;
- avez un taux de cholestérol élevé ;
- êtes diabétique ou avez des antécédents familiaux de diabète ;
- avez ou avez déjà eu une maladie cardiaque, hépatique ou rénale ;
- avez des antécédents de crises épileptiques ou de convulsions ;
- avez des antécédents de dépression ;
- souffrez de cholestase, maladie caractérisée par une diminution de l'écoulement de la bile du foie ;
- portez des lentilles cornéennes ;
- avez des fibromes utérins (tumeurs bénignes de l'utérus) ;
- allaitez ;
- souffrez de lupus érythémateux disséminé, maladie du système immunitaire affectant les articulations, la peau, les reins, les cellules du sang, le cerveau, le cœur et les poumons ;
- avez une maladie inflammatoire de l'intestin comme la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse ;

- présentez un syndrome hémolytique et urémique, affection qui survient en cas de dégradation anormale des cellules du sang, ces dernières obstruant les reins ;
- vous souffrez d'anémie falciforme, maladie affectant l'hémoglobine, cette molécule des globules rouges qui sert à transporter l'oxygène à travers l'organisme ;
- présentez des troubles des valvules cardiaques ou si votre rythme cardiaque est irrégulier ;
- 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 ;
- avez des antécédents d'une affection cutanée appelée *chloasma* (hyperpigmentation) ;
- êtes en surpoids ;
- avez des antécédents familiaux de problème de caillots sanguins, de crise cardiaque ou d'AVC.

**Autres mises en garde pertinentes :**

**Caillots sanguins dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau**

Les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux renfermant certaines hormones courent un risque accru de formation de caillots sanguins. Les caillots sanguins sont l'effet secondaire grave le plus fréquent des contraceptifs oraux. La première année d'utilisation constitue la période pendant laquelle le risque est le plus élevé. Le risque est également élevé chez les femmes qui recommencent à prendre leur contraceptif hormonal antérieur ou qui en adoptent un nouveau. Les caillots sanguins peuvent se former dans diverses parties du corps et peuvent entraîner la cécité ou un déficit visuel ; ils peuvent également provoquer des lésions à un membre, voire en causer la perte ou mener au décès.

Si l'un ou l'autre des symptômes mentionnés ci-dessous survient pendant que vous prenez Indayo, mentionnez-le immédiatement à votre professionnel de la santé, car il s'agit d'un signe de caillot sanguin.

- Douleur cuisante dans la poitrine
- Toux sanglante
- Essoufflement soudain
- Sensation douloureuse de constriction ou de lourdeur dans la poitrine
- Battements cardiaques irréguliers
- Apparition soudaine ou aggravation d'une céphalée intense
- Sensation de plénitude gastrique
- Vomissements
- Étourdissements, difficulté à marcher
- Évanouissement, crise épileptique
- Anxiété, confusion
- Modifications de la vue
- Modifications de l'élocution
- Douleur et/ou enflure du mollet
- Faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe

- Douleur soudaine, enflure et bleuissement léger ou rougissement d'un bras ou d'une jambe
- Malaise irradiant dans le dos, la mâchoire ou l'estomac

Que vous preniez des contraceptifs hormonaux ou non, des caillots sanguins peuvent se former. Il peut aussi s'en former si vous êtes enceinte. Le risque est plus élevé chez celles qui utilisent des contraceptifs hormonaux combinés (CHC), Indayo compris, que chez celles qui n'en utilisent pas, mais il n'est pas aussi élevé que durant la grossesse. Demandez à votre professionnel de la santé quelles sont les options possibles.

### **Cancer**

L'utilisation de contraceptifs oraux peut augmenter le risque de certains types de cancer, dont celui du sein, du col et du foie.

**Cancer du sein :** Le risque de cancer du sein augmente avec l'âge de la femme. Il est également plus élevé en cas d'antécédents familiaux de cancer du sein, c'est-à-dire si une autre femme de votre famille, votre mère ou une sœur par exemple, est atteinte du cancer du sein ou l'a déjà été. L'obésité, la nulliparité (le fait de ne pas avoir eu d'enfant) et une première grossesse à terme à un âge avancé sont d'autres facteurs qui augmentent le risque de cancer du sein.

Si vous avez actuellement un cancer du sein, ou si vous en avez déjà eu un, ne prenez pas de contraceptifs oraux, car les hormones qu'ils contiennent peuvent affecter certains types de cancer.

Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux peuvent courir un risque plus élevé de présenter un cancer du sein avant la ménopause. Ces femmes peuvent être des utilisatrices de longue date (plus de huit ans) ou des femmes qui ont commencé à utiliser des contraceptifs oraux 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 qui n'a pas encore été 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. Vous devriez néanmoins vous faire examiner les seins une fois l'an par un professionnel de la santé.

Pendant la prise de Indayo, effectuez un auto-examen des seins. Si vous observez l'un des signes ci-dessous, consultez votre professionnel de la santé :

- capitonnage (dépression) de la peau
- modifications du mamelon
- masse visible ou palpable

**Cancer du col :** Le virus du papillome humain (VPH) est un facteur de risque important de cancer du col. Cependant, il se peut que le risque soit plus élevé chez les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux.

**Cancer du foie :** Le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) et les tumeurs hépatiques peuvent être liés à l'utilisation de contraceptifs oraux. Le risque de cancer du foie augmente avec la durée de l'utilisation. Les tumeurs hépatiques sont cependant d'une rareté extrême. Si vous ressentez une douleur intense ou si vous découvrez une masse dans votre abdomen, consultez votre professionnel de la santé immédiatement. N'utilisez pas Indayo si vous avez des antécédents de tumeurs hépatiques (cancéreuses ou non).

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

Le risque d'affection de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale est plus élevé chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux. Le risque augmente avec la durée de l'utilisation, mais c'est au cours de la première année qu'il est le plus élevé.

### **Grossesse, allaitement, fausse-couche et avortement**

**Utilisation durant la grossesse :** Les contraceptifs oraux ne doivent pas être utilisés durant la grossesse. Si vous êtes enceinte, cessez de prendre Indayo. Demandez à votre professionnel de la santé de vous renseigner au sujet des risques que tout médicament pris durant la grossesse peut faire courir au bébé à naître.

**Utilisation après un accouchement, une fausse-couche ou un avortement :** Comme votre risque de caillots sanguins sera plus élevé, votre professionnel de la santé vous indiquera le bon moment pour commencer à utiliser Indayo après un accouchement, une fausse-couche ou un avortement.

**Grossesse après la fin du traitement par Indayo :** Lorsque vous cesserez de prendre Indayo, vous aurez vos règles. Attendez d'avoir les prochaines avant de devenir enceinte. De cette façon, il sera plus facile de déterminer la date de la conception. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quels sont les autres moyens de contraception que vous pourriez utiliser pendant cette période.

**Allaitement :** Si vous allaitez, consultez votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre des contraceptifs oraux. En attendant que votre bébé soit sevré, on recommande l'emploi d'une autre méthode de contraception que les contraceptifs oraux. Les hormones contenues dans ces contraceptifs peuvent réduire la quantité de lait maternel produite et sa qualité. Toutefois, tel pourrait ne pas être le cas si vous les prenez après avoir commencé à allaiter.

### **Affections cutanées**

La prise de Indayo peut donner lieu à un chloasma, c'est-à-dire à l'apparition de taches jaunâtres à brunes sur la peau, en particulier sur le visage. Cette affection est plus susceptible de survenir si vous avez des antécédents de taches sur le visage pendant la grossesse, connues

sous le nom *masque de grossesse*. Si vous avez déjà eu un chloasma, ou si vous en avez un actuellement, évitez de vous exposer trop longtemps au soleil pendant la prise de Indayo.

### **Chirurgie**

Si vous êtes appelée à subir une chirurgie lourde, informez-en votre professionnel de la santé, car il se pourrait que vous deviez suspendre l'utilisation de Indayo quatre semaines auparavant. Il se pourrait ensuite que vous deviez attendre un certain temps après votre opération ou votre convalescence avant de recommencer à prendre Indayo. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quels sont les autres moyens de contraception que vous pourriez utiliser pendant cette période.

### **Saignements vaginaux**

Attendez-vous à avoir plus de saignements ou de microrragies intermenstruels que si vous preniez des contraceptifs oraux par cycle de 28 jours. Durant le premier traitement par Indayo, vous pourriez avoir 20 jours ou plus de saignements ou microrragies inattendus (hémorragies pendant la prise des comprimés roses). Ces saignements ou taches ont tendance à diminuer au cours des cycles ultérieurs. Ne cessez pas de prendre Indayo pour autant. Si les taches persistent pendant plusieurs jours, ou si vos pertes sont abondantes, consultez votre professionnel de la santé.

Pendant le traitement par Indayo, vos règles devraient avoir lieu au cours de la prise des comprimés blancs. Si tel n'est pas le cas, ou si vous n'avez pas pris Indayo conformément aux directives de votre professionnel de la santé, faites un test de grossesse. Cela vous permettra d'écarter la possibilité que l'absence de règles soit due à une grossesse.

### **Bilan et examens**

Avant de commencer à prendre Indayo, vous devrez subir certains examens et passer certains tests. Votre professionnel de la santé procédera à un examen physique, afin de vérifier vos seins, votre foie, vos bras et vos jambes. Il effectuera également un examen pelvien, comprenant un test de Papanicolaou. Il vous posera aussi quelques questions concernant vos antécédents personnels de santé ainsi que ceux de vos proches parents, prendra votre tension artérielle et fera faire des tests de sang.

Pendant le traitement comme tel, vous devrez consulter votre professionnel de la santé régulièrement, afin qu'il puisse identifier les effets secondaires associés à l'emploi de Indayo. Votre premier rendez-vous de suivi devrait avoir lieu environ trois mois après le début du traitement. Par la suite, vous devrez rencontrer votre professionnel de la santé au moins une fois l'an.

Si des épreuves de laboratoire sont prévues, assurez-vous d'informer votre professionnel de la santé que vous prenez Indayo, car les contraceptifs oraux peuvent avoir un effet sur certaines analyses de sang.

Si vous consultez un autre professionnel de la santé, faites-lui savoir que vous prenez Indayo.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

Certains médicaments peuvent interagir avec les contraceptifs oraux (dont Indayo) et les rendre moins efficaces dans la prévention de la grossesse ou entraîner des saignements (tachetures ou métrorragies) inattendus. Les contraceptifs oraux peuvent eux aussi perturber l'action d'autres médicaments. Si vous prenez des médicaments ou des produits à base d'herbes médicinales susceptibles d'amoindrir l'efficacité de Indayo, vous devez alors utiliser une méthode de contraception barrière en sus.

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Indayo :**

- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, p. ex. la primidone, la phénytoïne, les barbituriques, la carbamazépine, la lamotrigine, l'éthosuximide et le phénobarbital
- Médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH ou le sida
- Médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, p. ex. la rifampine
- Antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes, p. ex. les pénicillines, les tétracyclines, la troléandomycine, le cotrimoxazole, l'ampicilline, le chloramphénicol, le métronidazole, la néomycine, la nitrofurantoïne et les sulfamides
- Médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'organe, p. ex. la cyclosporine
- Médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, p. ex. la griséofulvine
- Millepertuis, herbe médicinale utilisée pour traiter la dépression et d'autres troubles
- Médicaments utilisés pour abaisser les taux de cholestérol, p. ex. le clofibrate
- Médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle élevée, p. ex. la guanéthidine, le méthyldopa, la réserpine et les bêtabloquants
- Antidiabétiques et insuline (pour le traitement du diabète)
- Médicaments utilisés pour favoriser la relaxation ou le sommeil. p. ex. Les benzodiazépines, les barbituriques, l'hydrate de chloral, le glutéthimide, le méprobamate, le chlordiazépoxyde, le lorazépam, l'oxazépam et le diazépam
- Médicaments utilisés pour traiter la fièvre, la douleur ou l'inflammation, p. ex. La mépéridine, la prednisone, la phénylbutazone, l'acétaminophène, l'antipyrine et l'AAS
- Médicaments utilisés pour traiter la dépression, p. ex. la clomipramine
- Certains suppléments nutritionnels, dont la vitamine E, la vitamine B<sub>12</sub> et l'acide folique
- Antiacides
- Antiviraux combinés contenant les associations glécaprévir/pibrentasvir et sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, pour le traitement de l'hépatite C
- Médicaments utilisés pour traiter les troubles pulmonaires, p. ex. la théophylline
- Médicaments utilisés pour traiter les allergies, dont les antihistaminiques
- Médicaments utilisés pour traiter les migraines
- Acide aminocaproïque, utilisé pour aider au traitement des hémorragies
- Agonistes des récepteurs adrénergiques de type  $\alpha_2$ , p. ex. la clonidine
- Médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins

- Médicaments utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale, p. ex. les phénothiazines

Cette liste de médicaments susceptibles d'interagir avec Indayo n'est pas exhaustive. Pour plus amples renseignements sur les interactions médicamenteuses possibles, consultez votre professionnel de la santé.

Les antiacides peuvent affecter l'absorption de Indayo dans l'organisme. Si vous devez utiliser des antiacides, par exemple des TUMS, prenez-les 2 heures avant ou 2 heures après Indayo.

Les effets de la caféine et de l'alcool peuvent être plus prononcés, car les contraceptifs oraux modifient la façon dont ces produits sont métabolisés.

N'employez pas Indayo si vous souffrez d'hépatite C et que celle-ci est traitée par l'association glécaprévir/pibrentasvir ou par l'association sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, car la prise de ces agents en même temps que Indayo peut entraîner des problèmes hépatiques tels qu'une hausse de l'ALT. En général, le traitement par Indayo peut reprendre 2 semaines après la fin du traitement de l'hépatite C par l'une de ces associations, mais avant d'utiliser Indayo de nouveau, consultez votre professionnel de la santé.

### Utilisation de Indayo

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. Avec votre professionnel de la santé, décidez de l'heure la plus appropriée pour prendre votre premier comprimé. Il est important de prendre vos comprimés à peu près à la même heure chaque jour. Choisissez une heure facile à retenir.
3. Examinez votre boîtier de comprimés pour cycle prolongé. Le boîtier de comprimés Indayo pour cycle prolongé consiste en trois volets contenant des plaquettes renfermant 91 comprimés scellés individuellement. Parmi ces 91 comprimés, 84 sont de couleur rose et renferment des hormones, et 7 sont de couleur blanche et n'en contiennent pas. Le premier et le deuxième volets contiennent chacun 28 comprimés roses. Le troisième volet contient 28 comprimés roses et 7 comprimés blancs (soit 35 comprimés en tout). Repérez sur la plaquette :
  - à quel endroit vous devez commencer à prendre les comprimés ;
  - dans quel ordre vous devez les prendre.
4. Votre professionnel de la santé vous indiquera de commencer la prise des comprimés le dimanche après le début de vos règles. Si vos règles débutent un dimanche, prenez votre premier comprimé ce jour-là.
5. Prenez 1 comprimé à peu près à la même heure chaque jour pendant 91 jours. Ensuite, commencez un nouveau boîtier de comprimés pour cycle prolongé le lendemain, **SANS MANQUER UNE SEULE JOURNÉE**. Vous devriez avoir vos règles au cours des sept derniers

jours, lorsque vous prenez les comprimés blancs. Vous devriez ainsi avoir des règles 4 fois par année.

#### 6. Prise de Indayo

- Prenez Indayo exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Prenez votre comprimé à peu près à la même heure chaque jour. Pour éviter d'oublier, associez la prise de vos comprimés à une activité régulière, comme les repas ou le coucher.
- Commencez à prendre Indayo le premier dimanche suivant le début de vos règles. Si vos règles débutent un dimanche, prenez votre premier comprimé ce jour-là.
- Prenez Indayo selon le schéma suivant :
  - Prenez 1 comprimé rose quotidiennement, pendant 84 jours consécutifs. Vous devez toujours entamer une plaquette par les comprimés roses. Vous devez toujours prendre les comprimés roses en premier.
  - Prenez ensuite 1 comprimé blanc pendant 7 jours consécutifs.
  - Après avoir pris le dernier comprimé blanc, commencez tout de suite la plaquette suivante le lendemain, sans interruption entre les deux.
- Assurez-vous de prendre tous les comprimés de chaque plaquette.
- Ne sautez pas de comprimés, même si vous avez de petites pertes sanguines ou des saignements intermenstruels ou que vous avez mal au cœur.
- Ne sautez pas de comprimés même si vous n'avez pas de relations sexuelles très souvent.
- Lors des 7 premiers jours de votre premier cycle de Indayo, utilisez une autre méthode contraceptive barrière en sus (comme l'emploi de condoms).

Indayo pourrait être moins efficace pour prévenir la grossesse si vous :

- sautez des comprimés ;
- ne prenez pas vos comprimés comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué ;
- avez des problèmes gastro-intestinaux tels que vomissements ou diarrhée ;
- prenez certains médicaments.

Si tel est votre cas, utilisez une autre méthode de contraception, comme des condoms (méthode barrière), en sus de Indayo, jusqu'à ce que vous commenciez une nouvelle plaquette. Si vous n'êtes pas certaine de savoir quoi faire, demandez conseil à votre professionnel de la santé.

Il se peut que vous remarquiez des saignements ou de légères pertes au cours des premiers mois d'utilisation de Indayo. N'arrêtez pas de prendre vos comprimés même si vous avez des saignements irréguliers. Si les saignements persistent plus de quelques jours, consultez votre professionnel de la santé.

Si vous n'avez pas vos règles pendant la période où vous prenez les comprimés blancs, consultez votre professionnel de la santé ; vous pourriez être enceinte.

**Dose habituelle :**

Prenez 1 comprimé rose par jour. Une fois que vous aurez pris les 84 comprimés roses, prenez 1 comprimé blanc par jour pendant 7 jours.

**Surdosage :**

Les symptômes de surdosage comprennent les manifestations suivantes :

- nausées ;
- vomissements ;
- sensibilité des seins ;
- étourdissements ;
- douleur abdominale ;
- somnolence, fatigue ;
- saignements vaginaux.

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de Indayo, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre les comprimés roses, vous pourriez devenir enceinte. Plus vous oubliez de comprimés roses, plus la probabilité de grossesse augmente. Si vous oubliez un ou plusieurs comprimés rose et que vous n'avez pas vos règles ce mois-là, cela signifie que vous pourriez être enceinte. Si cela se produit, parlez-en à votre professionnel de la santé.

L'oubli de comprimés peut entraîner des microrragies ou de légers saignements, même si vous compensez les comprimés omis.

Si vous oubliez plus d'un comprimé deux mois de suite, discutez avec votre professionnel de la santé de moyens qui pourraient vous aider à penser à prendre vos comprimés ou d'autres méthodes de contraception que vous pourriez utiliser.

Assurez-vous d'avoir toujours en main une méthode contraceptive de secours. Ce type de méthode, comme les condoms en latex ou en polyuréthane et les spermicides en mousse ou en gel, ne contiennent pas d'hormones. Une méthode de ce genre est nécessaire dans certaines situations ou si vous oubliez des comprimés. Si vous avez des doutes sur la nécessité d'utiliser une méthode contraceptive de secours, informez-vous toujours auprès de votre professionnel de la santé.

Si vous **OUBLIEZ 1** comprimé rose :

1. Prenez le comprimé oublié dès que possible, puis prenez le prochain à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre 2 comprimés durant cette journée.

Vous pourriez avoir de légères nausées les jours où vous prenez 2 comprimés pour compenser un oubli.

2. Continuez à prendre 1 comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez terminé la plaquette.

Si vous **OUBLIEZ 2** comprimés roses de suite :

1. Prenez 2 comprimés le jour où vous vous rendez compte de votre oubli, puis comprimés le jour suivant.
2. Prenez ensuite 1 comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez terminé la plaquette.
3. Utilisez une méthode barrière de secours (comme un condom ou un spermicide) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours suivant l'oubli des comprimés.

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

1. Ne retirez pas les comprimés oubliés de la plaquette, car vous ne devez pas les prendre. Continuez à prendre un comprimé par jour, comme l'indique la plaquette, jusqu'à ce qu'elle soit terminée. 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. Utilisez une méthode barrière de secours (comme un condom ou un spermicide) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours suivant l'oubli des comprimés. **Si vous n'avez pas vos règles lorsque vous prenez les comprimés blancs, cela signifie que vous pourriez être enceinte. Consultez votre professionnel de la santé immédiatement.**

Si vous **OUBLIEZ DE PRENDRE N'IMPORTE QUEL** des 7 comprimés blancs :

1. Jetez les comprimés oubliés de manière sécuritaire.
2. Continuez à prendre 1 comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide.
3. Vous n'avez pas besoin d'utiliser une méthode contraceptive barrière de secours.

**Si vous n'êtes pas certaine du nombre de comprimés oubliés ou de leur couleur :**

Consultez votre professionnel de la santé sur-le-champ.

### **Effets secondaires possibles de Indayo**

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de Indayo. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Saignement ou microrragie intermenstruels
- Nausées, vomissements, haut-le-cœur
- Crampes et ballonnement abdominaux
- Variation du poids, modifications de l'appétit
- Sensibilité mammaire

- Difficulté à porter des lentilles cornéennes
- Assombrissement de la peau, en particulier du visage
- Infections des voies respiratoires supérieures (rhume, bronchite, écoulement nasal, congestion nasale, mal de gorge, etc.)
- symptômes pseudo-grippaux (fièvre, toux, mal de gorge, écoulement nasal, sensation de fatigue)
- Infection ou inflammation des voies urinaires
- Infection vaginale
- Diarrhée
- Modification de la libido
- Crampes abdominales
- Ballonnement
- Constipation
- Crampes et spasmes musculaires
- Douleur cervicale, articulaire, dorsale
- Acné, aggravation de l'acné
- Rétention liquidienne
- Maux de tête
- Nervosité
- Étourdissements
- Insomnie
- Perte de cheveux

Certains de ces effets secondaires, en particulier les saignements et microrragies, les nausées, les vomissements ainsi que les haut-le-cœur peuvent s'amenuiser au cours des trois premiers mois d'utilisation du produit. Si le problème persiste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Caillot de sang dans l'œil :</b> Perte partielle ou complète soudaine de la vue.			X
<b>Altérations mammaires</b> (masse/cancer du sein) : Douleur et sensibilité, bosse, écoulement mammaire.		X	
<b>Thrombose veineuse profonde</b> (présence d'un caillot sanguin dans la jambe) : Enflure d'une jambe ou d'un pied, jambe douloureuse ou sensible, difficulté à se tenir debout ou à marcher, sensation de chaleur dans la jambe, rougissement ou altération de la couleur de la peau de la jambe, douleur soudaine, enflure et léger bleuissement d'une extrémité.			X
<b>Dépression</b> (humeur triste persistante) : Difficulté à dormir ou sommeil excessif, modifications de l'appétit ou du poids, sentiment de n'être bon à rien, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des activités sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou idées suicidaires. Si vous avez des antécédents de dépression, celle-ci pourrait s'aggraver.			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Œdème</b> : Enflure inhabituelle des extrémités.		X	
<b>Cholécystopathie (maladie de la vésicule biliaire)</b> : Nausées, vomissements, douleur dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen, en particulier après les repas, perte d'appétit, fièvre.		X	
<b>Hypertension</b> (tension artérielle élevée) : Essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou oppression thoraciques, enflure des chevilles et des jambes, bleuissement des lèvres et de la peau, pouls qui s'emballent ou palpitations cardiaques.			X
<b>Jaunisse</b> (accumulation de bilirubine dans le sang) : Jaunissement de la peau et du blanc des yeux, urine foncée, selles pâles, démangeaisons généralisées.			X
<b>Tumeur du foie</b> : Douleur abdominale, nausées ou vomissements ou présence d'une masse dans l'abdomen.		X	
<b>Infarctus du myocarde</b> (crise cardiaque) : Sensation douloureuse d'oppression ou de serrement dans la poitrine, douleur à la mâchoire, au bras gauche, entre les omoplates ou dans la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue,			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
sensation de tête légère, peau froide et moite, transpiration, indigestion, anxiété, impression d'évanouissement imminent et possibilité de battements cardiaques irréguliers.			
<b>Embolie pulmonaire</b> (présence d'un caillot sanguin dans les poumons) : Douleur aiguë dans la poitrine, expectoration de sang ou essoufflement soudain.			X
<b>Accident vasculaire cérébral :</b> Mal de tête intense soudain ou vomissements, étourdissements ou évanouissement, troubles de la vue ou de l'élocution, faiblesse ou engourdissement du bras ou de la jambe.			X
<b>Saignement vaginal inattendu</b>		X	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Réaction allergique :</b> Difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			X

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit 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 courriel, 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.*

### **Entreposage :**

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

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

### **Pour en savoir davantage au sujet de Indayo :**

- 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 sur le médicament pour le patient. 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 [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC.



Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, ON M8Z 2S6  
1-844-596-9526  
[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)

Dernière révision : 12 SEP 2024