

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr**TRI-CYCLEN[®]* LO**

Comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol, norme interne

0,180 mg de norgestimate et 0,025 mg d'éthinylestradiol

0,215 mg de norgestimate et 0,025 mg d'éthinylestradiol

0,250 mg de norgestimate et 0,025 mg d'éthinylestradiol

Contraceptif oral

Cette monographie de produit est la propriété exclusive de Janssen Inc.
Il est interdit de la reproduire en tout ou en partie sans l'autorisation écrite de Janssen Inc.

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

Date de préparation :
27 juin 2003

Date de révision :
3 novembre 2010

www.janssen.ca

Numéros de contrôle de la présentation : 094667-2 et 094669-2

© 2010 JANSSEN Inc.

* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr TRI-CYCLEN®* LO

Comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol, norme interne

0,180 mg de norgestimate et 0,025 mg d'éthinylestradiol

0,215 mg de norgestimate et 0,025 mg d'éthinylestradiol

0,250 mg de norgestimate et 0,025 mg d'éthinylestradiol

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Contraceptif oral synthétique stéroïdien d'association.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Contraception orale

Les contraceptifs œstroprogestatifs oraux agissent par suppression des gonadotrophines. Le mécanisme d'action principal est l'inhibition de l'ovulation, mais d'autres modifications interviennent, en particulier un épaissement de la glaire cervicale (qui entrave le passage des spermatozoïdes dans l'utérus) et une modification de l'endomètre (qui réduit la probabilité d'implantation).

Des études sur la liaison aux récepteurs, ainsi que des études menées chez l'animal et chez l'être humain, ont montré que le norgestimate et le 17-déacétyl norgestimate (norelgestromine), son principal métabolite sérique, associent une forte activité progestative à une activité androgène intrinsèque minimale. Le norgestimate, en association avec l'éthinylestradiol, ne neutralise pas l'augmentation de la SHBG (protéine porteuse des stéroïdes sexuels) induite par l'œstrogène, ce qui se traduit par une diminution de la testostérone sérique.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les comprimés TRI-CYCLEN® LO sont indiqués pour la prévention de la grossesse.

Lors d'une étude clinique active contrôlée, portant sur 1 673 sujets ayant terminé 11 003 cycles d'utilisation de TRI-CYCLEN® LO, on a compté 20 grossesses au total chez les utilisatrices de TRI-CYCLEN® LO. Ce nombre correspond à un taux d'efficacité à l'utilisation typique de 2,36 grossesses pour 100 années-femmes d'utilisation. Cette valeur de l'indice de Pearl est légèrement supérieure à celle de produits similaires commercialisés au Canada et la différence peut être attribuée à des différences dans la conception de l'étude clinique.

Tableau I : Taux de grossesses non souhaitées pendant la première année d'utilisation typique et d'utilisation parfaite de la méthode contraceptive et nombre de femmes continuant d'utiliser le contraceptif à la fin de la première année.

Méthode	% de grossesses imprévues pendant la première année d'utilisation		% de femmes continuant d'utiliser le contraceptif un an plus tard ³
	Utilisation typique ¹	Utilisation parfaite ²	
Hasard ⁴	85	85	
Spermicides ⁵	26	6	40
Abstinence périodique	25		
Calendrier		9	
Ovulation		3	
Sympto-thermique ⁶		2	
Postovulatoire		1	
Retrait	19	4	
Cape cervicale ⁷			
Femmes unipares ou multipares	40	26	42
Femmes nullipares	20	9	56
Éponge			
Femmes unipares ou multipares	40	20	42
Femmes nullipares	20	9	56
Diaphragme ⁷	20	6	56
Condom ⁸			
Femme (Reality)	21	5	56
Homme	14	3	61
Pilule	5		
Progestative		0,5	
Gestroprogestative		0,1	
DIU			
Progestérone T	2,0	1,5	81
Cuivre T380A	0,8	0,6	78
LNg 20	0,1	0,1	81
Depo-Provera	0,3	0,3	70
Stérilisation féminine	0,5	0,5	100
Stérilisation masculine	0,15	0,10	100

Source : Trussell J, Contraceptive efficacy. Dans Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Cates W, Stewart GK, Kowal D, Guest F. Contraceptive Technology: Seventeenth Revised Edition, New York NY: Irvington Publishers, 1998.

¹ Taux de grossesses accidentelles durant la première année chez des couples *typiques* commençant (ou recommençant) à utiliser une méthode, s'ils n'arrêtent pas la contraception pour une autre raison.

² Taux de grossesses accidentelles durant la première année chez des couples commençant (ou recommençant) à utiliser une méthode et l'utilisant *parfaitement* (constamment et correctement), s'ils n'arrêtent pas la contraception pour une autre raison.

³ Pourcentage des couples tentant d'éviter une grossesse et continuant d'utiliser la méthode contraceptive un an plus tard.

⁴ Les taux de grossesses en regard dans les colonnes (2) et (3) concernent des populations n'utilisant pas la contraception et des femmes qui cessent d'utiliser la contraception dans le but de concevoir. Dans ces populations, 89 % environ des femmes conçoivent dans l'année. Ce chiffre est légèrement réduit (à 85 %) pour tenir compte des femmes qui concevraient dans l'année si elles abandonnaient complètement la contraception réversible qu'elles utilisent maintenant.

⁵ Mousses, crèmes, gels, ovules vaginaux et films vaginaux.

⁶ Méthode de la glaire cervicale (ovulation) complétée par la méthode du calendrier durant la phase préovulatoire et par la méthode des températures durant la phase postovulatoire.

⁷ Avec crème ou gelée spermicide.

⁸ Sans spermicide.

CONTRE-INDICATIONS

Les femmes ayant les affections ci-dessous ne devraient pas utiliser de contraceptifs hormonaux :

1. Épisode actuel ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thrombo-emboliques.
2. Épisode actuel ou antécédents d'affections cérébrovasculaires.
3. Épisode actuel ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie.
4. Affection hépatique active, ou épisode actuel ou antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes.
5. Cancer du sein connu ou présumé.
6. Néoplasie œstrogéno-dépendante connue ou présumée.
7. Saignement vaginal anormal d'étiologie inconnue.
8. Toute lésion oculaire provenant d'une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel.
9. Grossesse établie ou soupçonnée.
10. Cardiopathie valvulaire avec complications.
11. Hypertension sévère (pression systolique constamment ≥ 160 mm Hg ou pression diastolique constamment ≥ 100 mm Hg).
12. Diabète avec atteinte vasculaire.
13. Ictère cholestatique ou antécédents d'ictère gravidique.
14. Migraine à aura focale.
15. Hypersensibilité à tout composant de ce produit.

MISES EN GARDE

Les renseignements suivants proviennent d'études portant sur des contraceptifs œstroprogestatifs oraux. L'utilisation des œstroprogestatifs s'accompagne d'une augmentation du risque de quelques affections graves, en particulier d'infarctus du myocarde, de thrombo-embolie, d'accident vasculaire cérébral, de néoplasie hépatique et de maladie de la vésicule biliaire. Toutefois, le risque de morbidité grave et de mortalité est faible chez les femmes en bonne santé, en l'absence de facteur de risque sous-jacent. Le risque de morbidité et de mortalité augmente notablement s'il est associé à d'autres facteurs de risque comme l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité et le diabète.

Les renseignements fournis dans cette section concernent principalement des études menées chez des femmes ayant utilisé des contraceptifs œstroprogestatifs oraux dont les doses d'œstrogène et de progestatif étaient plus élevées que dans les contraceptifs utilisés couramment aujourd'hui. Les effets d'une utilisation de longue durée des contraceptifs combinés à doses d'œstrogène et de progestatif plus faibles restent à déterminer.

1. Facteurs prédisposant à la coronaropathie

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

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

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

La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Le risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux âgées de plus de 35 ans. Il faudrait conseiller aux femmes de ne pas fumer.

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

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

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

1. Examen médical et suivi

Avant toute utilisation de contraceptifs oraux, il faut effectuer une anamnèse et un examen clinique complets, y compris une lecture de la tension artérielle. Les seins, le foie, les extrémités et les organes reproducteurs doivent aussi être examinés. Un frottis de Papanicolaou doit être réalisé chez la femme sexuellement active.

Le premier examen de contrôle doit avoir lieu après trois mois d'utilisation. Par la suite, un examen doit être effectué au moins une fois par année, ou plus fréquemment si indiqué.

L'examen annuel doit comporter les mêmes vérifications et examens effectués au moment de l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations de l'Atelier canadien sur le dépistage du cancer du col utérin. Selon ces recommandations, les femmes chez qui deux frottis de Papanicolaou consécutifs donnent des résultats négatifs pourraient subir cette épreuve tous les trois ans jusqu'à l'âge de 69 ans.

2. Grossesse

La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptifs oraux. Toutefois, s'il y a conception au cours de l'utilisation des contraceptifs oraux, aucune donnée concluante n'indique que l'œstrogène et le progestatif contenus dans le contraceptif oral affecteront l'enfant.

3. Allaitement

Chez la femme qui allaite, l'utilisation des contraceptifs oraux provoque l'excrétion des constituants hormonaux dans le lait maternel, ce qui peut en réduire la qualité et la quantité. Si l'utilisation des contraceptifs oraux commence après l'établissement de la lactation, il ne semble pas y avoir d'effet sur la qualité ou la quantité du lait maternel. Rien n'indique que les contraceptifs oraux à faible teneur en œstrogène soient néfastes pour le nourrisson allaité.

4. Fonction hépatique

Dans le cas des femmes ayant des antécédents d'ictère, y compris d'ictère cholestatique durant la grossesse, on ne devrait prescrire des contraceptifs oraux qu'avec grande précaution et sous étroite surveillance.

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

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

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

5. Hypertension

Les femmes atteintes d'hypertension essentielle bien maîtrisée peuvent prendre des contraceptifs oraux, mais seulement si elles font l'objet d'une étroite surveillance médicale.

S'il y a élévation

significative de la tension artérielle à quelque moment que ce soit au cours du traitement aux contraceptifs oraux, il faut interrompre le traitement, qu'il s'agisse d'une femme qui avait jusque-là une tension artérielle normale ou d'une femme hypertendue.

6. Migraine et céphalée

L'apparition ou l'exacerbation d'une migraine ou l'apparition d'une céphalée inhabituelle récurrente, persistante ou intense, exigent l'interruption de la prise de contraceptifs oraux et une étude des causes.

7. Diabète

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

8. Troubles oculaires

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

9. Glandes mammaires

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

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

10. Métrorragie

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

11. *Fibromes*

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

12. *Troubles de l'émotivité*

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

13. *Épreuves de laboratoire*

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

A. *Fonction hépatique*

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

B. *Coagulation*

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

C. *Fonction thyroïdienne*

Iode protéique (PBI)	Augmentation
Thyroxine sérique totale (T ₄)	Augmentation
Thyrotropine (TSH)	Aucun changement
Transfert de la T ₃	Diminution

D. Exploration fonctionnelle corticosurrénalienn

Cortisol plasmatique Augmentation

E. Divers

Folate sérique Diminution occasionnelle
Hyperglycémie provoquée Augmentation variable et retour à la normale après une période de 6 à 12 mois
Réponse insulinémique au glucose Augmentation légère à modérée
Réponse du peptide C Augmentation légère à modérée

14. Prélèvements de tissus

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

15. Retour à la fécondité

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

16. Aménorrhée

Les femmes ayant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou d'irrégularité menstruelle peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après que le traitement aux œstrogénostatifs a pris fin.

L'aménorrhée, surtout si elle s'accompagne de galactorrhée, qui persiste pendant six mois ou plus après l'interruption du traitement nécessite un examen attentif de la fonction hypothalamo-hypophysaire.

17. Complications thrombo-emboliques post-chirurgicales

Il y a un risque accru de complications thrombo-emboliques post-chirurgicales chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Il faut, si possible, interrompre l'utilisation des contraceptifs oraux et recourir à une autre méthode de contraception au moins un mois avant une intervention chirurgicale programmée **MAJEURE**. Après l'intervention chirurgicale, il faut attendre la première menstruation qui suit le départ de l'hôpital avant de reprendre le traitement aux contraceptifs oraux.

18. Interactions médicamenteuses

L'administration simultanée de contraceptifs oraux et d'autres médicaments peut modifier la réponse prévue à chacun des médicaments (tableaux II et III). La réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux, le cas échéant, touchera plus vraisemblablement les préparations à faible dose. Il est important de vérifier tous les médicaments, d'ordonnance ou en vente libre, y

compris les préparations ou remèdes à base de plantes, que prend une femme avant de lui prescrire des contraceptifs oraux.

Le métabolisme des contraceptifs oraux peut être influencé par divers médicaments et préparations à base de plantes, dont le millepertuis commun. Des médicaments et des suppléments à base de plantes connus pour avoir une influence sur l'induction des enzymes responsables de la dégradation d'hormones stéroïdiennes contraceptives sont d'importance clinique potentielle (p. ex. le millepertuis commun). Une efficacité réduite de l'ingrédient œstrogénique des contraceptifs oraux peut entraîner des taches, des saignements intermenstruels et peut-être même l'échec contraceptif. Il est possible que l'induction de ces enzymes entraîne une réduction des taux circulants de l'ingrédient progestatif des comprimés TRI-CYCLEN® LO. Dans la pratique, on a associé l'emploi concomitant du millepertuis commun à une réduction d'efficacité.

Certains médicaments, tels que la cholestyramine, pourraient altérer la circulation entéro-hépatique de l'œstrogène, ce qui pourrait entraîner à son tour une élimination plus rapide et une efficacité amoindrie.

Certaines données ont indiqué une réduction des taux sériques de l'ingrédient œstrogénique des contraceptifs oraux en association avec le topiramate. Par conséquent, l'emploi concomitant de ce dernier pourrait réduire l'efficacité des contraceptifs oraux à faible dose. On devrait encourager les patientes à signaler tout changement de leurs saignements cycliques.

On a trouvé que certains inhibiteurs de protéases et certains agents antirétroviraux augmentaient (p. ex. l'indinavir) ou diminuaient (p. ex. le ritonavir) les taux circulants de contraceptifs à combinaisons hormonales.

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

TABLEAU II

Médicaments pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux

· Classe de composé	Médicament	Mécanisme proposé	Intervention suggérée
Anticonvulsivants	Carbamazépine Éthosuximide Phénobarbital Phénytoïne Primidone	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la liaison des progestatifs et de l'éthinylestradiol à la globuline liant les stéroïdes sexuels.	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (50 µg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode.
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation entérohépatique, hyperactivité intestinale.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Rifampicine	Accélération du métabolisme des progestatifs. Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamidés Tétracyclines	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Perturbation de la circulation entérohépatique.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux et augmenter le risque d'ictère cholestatique.	
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode.
Hypo-cholestérolémiants	Clofibrate	Diminution des triglycérides et du cholestérol sériques entraînant une réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Benzodiazépines Barbituriques Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode ou des contraceptifs oraux à dose plus élevée.
Antiacides		Diminution de l'absorption intestinale des progestatifs.	Espacer de deux heures la prise de ces médicaments.
Autres médicaments	Phénylbutazone Antihistaminiques Analgésiques Antimigraineux Vitamine E	On a signalé une réduction non confirmée de l'efficacité des contraceptifs oraux.	

TABLEAU III

Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux

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

TABLEAU III (suite)

Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Hypo-cholestérolémiant	Clofibrate	Les contraceptifs oraux peuvent agir comme antagonistes. Ils peuvent également accélérer le métabolisme du clofibrate.	Il faudra peut-être augmenter la dose de clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation importante des taux sériques.	Il faudra peut-être diminuer la dose.
Cyclosporine		Il peut y avoir augmentation de la concentration de cyclosporine et hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourra être nécessaire de diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		On a signalé que les contraceptifs oraux altéraient le métabolisme des folates.	Il faudra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément.
Mépididine		Possibilité d'une augmentation de l'effet analgésique et d'une dépression du SNC par suite d'un ralentissement du métabolisme de la mépididine.	Utiliser cette combinaison avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments semblables	Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémique de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou utiliser des contraceptifs oraux à plus faible dose. Si une galactorrhée ou une hyperprolactinémie se présente, utiliser une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Effet accru (accélération du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Diminution de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les taux de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (d'autres éventuellement)	Accroissement des effets secondaires, p. ex. dépression.	Utiliser avec prudence.
Vitamine B ₁₂		On a signalé que les contraceptifs oraux réduisent le taux sérique de vitamine B ₁₂ .	Il pourra être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou de prendre un supplément.

AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES CONTRACEPTIFS ORAUX

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

1. Les contraceptifs oraux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'endomètre et des ovaires.
2. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité des affections bénignes du sein, ce qui réduit le nombre de biopsies du sein.
3. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité de kystes ovariens fonctionnels.
4. Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive.
5. L'utilisation des contraceptifs oraux peut réduire la gravité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel et atténuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres affections liées aux hormones androgènes. Les comprimés TRI-CYCLEN[®] LO peuvent également être utilisés dans le traitement de l'acné modérée chez les femmes qui peuvent prendre des contraceptifs oraux.
6. Les contraceptifs oraux réduisent l'incidence de la maladie inflammatoire pelvienne aiguë et le risque de grossesse ectopique.
7. Les contraceptifs oraux ont un potentiel d'effets bénéfiques sur l'endométriose.

Les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les maladies transmises sexuellement (MTS), y compris le VIH/sida. Pour obtenir une protection contre les MTS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex **EN MÊME TEMPS** que les contraceptifs oraux.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

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

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

Les réactions indésirables suivantes ont également été signalées chez les femmes prenant des contraceptifs oraux.

Les nausées et les vomissements, effets indésirables les plus fréquents, surviennent chez environ 10 pour cent ou moins des femmes au cours du premier cycle. En règle générale, d'autres réactions indésirables surviennent moins fréquemment ou seulement à l'occasion, et sont les suivantes :

- Symptômes gastro-intestinaux (comme des crampes abdominales ou des ballonnements)
- Saignements intermenstruels
- Microrragies
- Modification du flux menstruel
- Dysménorrhée
- Aménorrhée pendant et après le traitement
- Stérilité temporaire après la cessation du traitement
- Œdème
- Chloasma ou mélasmes pouvant être persistants
- Modifications des seins (sensibilité, grossissement et sécrétion)
- Modifications pondérales (perte ou gain)
- Hyperplasies endocervicales
- Diminution possible de la lactation si l'administration suit immédiatement l'accouchement
- Ictère cholestatique
- Migraine
- Augmentation de la taille des léiomyomes utérins
- Éruption cutanée (allergique)
- Dépression
- Réduction de la tolérance aux hydrates de carbone
- Candidose vaginale

Syndrome rappelant le syndrome prémenstruel
Intolérance aux verres de contact
Modification de la courbure cornéenne (accentuation)
Cataractes
Névrite optique
Thrombose rétinienne
Modifications de la libido
Chorée
Modifications de l'appétit
Syndrome rappelant la cystite
Rhinite
Céphalées
Nervosité
Étourdissements
Hirsutisme
Perte de cheveux
Érythème multiforme
Érythème noueux
Éruption hémorragique
Vaginite
Porphyrie
Insuffisance rénale
Phénomène de Raynaud
Troubles auditifs
Syndrome d'urémie hémolytique
Pancréatite

TRAITEMENT DU SURDOSAGE OU DE L'INGESTION ACCIDENTELLE

En cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle par un enfant, surveiller le patient de près, quoiqu'en général aucun traitement ne soit nécessaire. Au besoin, pratiquer un lavage gastrique.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

INFORMATION AUX PATIENTES SUR LA FAÇON DE PRENDRE LES CONTRACEPTIFS ORAUX

1. LISEZ CES INSTRUCTIONS

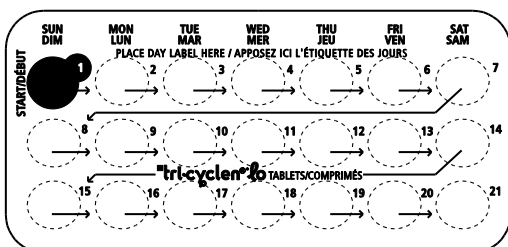
- avant de commencer à prendre la pilule;
- chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

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

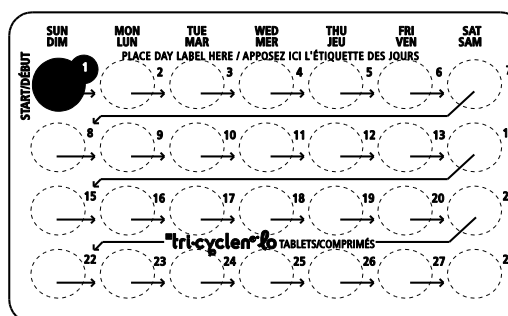
- **Distributeur de 21 pilules** : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et aucune pilule à prendre pendant une semaine ou
- **Distributeur de 28 pilules** : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et sept pilules inactives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

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

Plaquette DISCRET de 21 jours



Plaquette DISCRET de 28 jours



3. Il pourrait être préférable d'utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) pendant les sept premiers jours du premier cycle d'utilisation de la pilule. Il s'agit là d'une méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos pilules, le temps de vous y habituer.
4. **En cas de traitement médical quelconque, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux.**
5. **DE NOMBREUSES FEMMES ONT DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU TACHETURES OU ONT LA NAUSÉE AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS.** Si vous vous sentez malade, n'arrêtez pas de prendre la pilule; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. Si la situation ne s'améliore pas, consultez votre médecin ou votre clinique.

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

QUAND COMMENCER LE *PREMIER* DISTRIBUTEUR DE PILULES

LISEZ CES INSTRUCTIONS :

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

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

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

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

2. **SI VOUS UTILISEZ :**

Un distributeur de 21 JOURS :

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

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

Un distributeur de 28 JOURS :

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

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

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

SUIVEZ CE MODE D'EMPLOI ATTENTIVEMENT :

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

OU

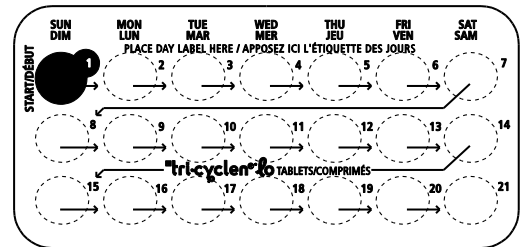
Début jour 5 : Sur la plaquette DISCRET, apposez l'étiquette de jours qui commence par le jour qui représente le cinquième jour suivant le début de votre menstruation. (Comptez 5 jours, y compris la première journée de votre menstruation.) Par exemple, si la première journée de votre menstruation est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

OU

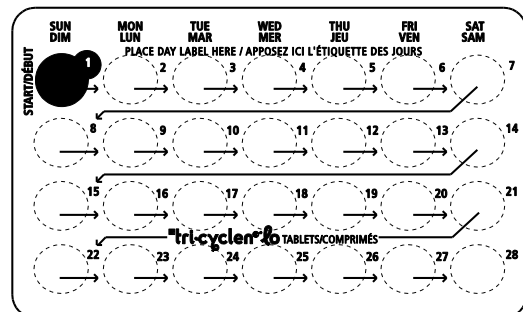
Début le dimanche : Aucune étiquette de jours n'est nécessaire. La plaquette DISCRET est imprimée pour commencer un dimanche (le premier dimanche qui suit le début de votre menstruation; si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules ce jour-là).

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

Plaquette DISCRET de 21 jours



Plaquette DISCRET de 28 jours



QUE FAIRE DURANT LE MOIS

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

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

2. LORSQUE VOUS AVEZ TERMINÉ UN DISTRIBUTEUR

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

QUE FAIRE SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE VOS PILULES

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

<p style="text-align: center;">DÉBUT UN DIMANCHE OMISSION D'UNE PILULE</p>	<p style="text-align: center;">DÉBUT UN AUTRE JOUR OMISSION D'UNE PILULE</p>
<p>Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.</p>	<p>Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.</p>
<p style="text-align: center;">OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE</p>	<p style="text-align: center;">OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE</p>
<p>Deux premières semaines</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. <p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</p>	<p>Deux premières semaines</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. <p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</p>

OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS	OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS
<p>N'importe quand au cours du cycle</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</p>	<p>N'importe quand au cours du cycle</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</p>

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

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

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

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

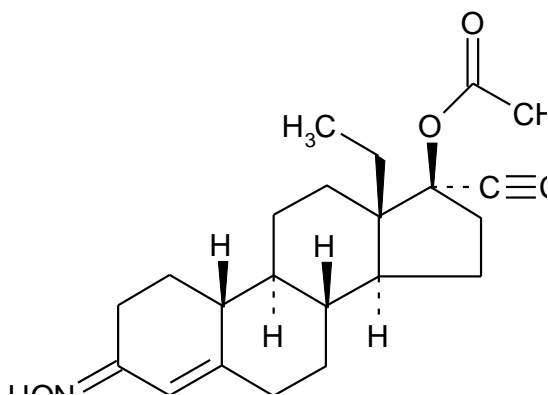
RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

(i) SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Norgestimate :

Nom chimique : 18,19-dinor-17-prégn-4-en-20-yn-3-one,17-(acétyloxy)-13-éthyl-,oxime,(17 α)-(+) -

Formule développée :



Poids moléculaire : 369,51

Formule moléculaire : C₂₃H₃₁NO₃

Description :

Le norgestimate est une poudre granulaire fine de couleur blanche à blanc cassé. Sa fusion et sa décomposition commencent à 213 °C.

Solubilité :

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

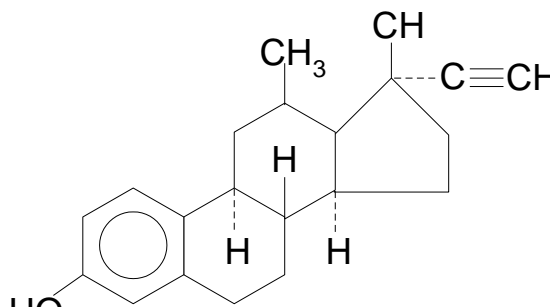
Le norgestimate a un coefficient de partage de Log P = 5,28 (octanol/eau). On n'a pas déterminé ses valeurs de pKa en raison de sa faible solubilité dans l'eau.

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

Éthinylestradiol :

Nom chimique : 19-nor-17 α -prégna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol.

Formule développée :



Poids moléculaire : 296,41

Formule moléculaire : C₂₀H₂₄O₂

Description :

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

(ii) COMPOSITION

Chaque comprimé blanc TRI-CYCLEN[®] LO contient 0,180 mg de norgestimate et 0,025 mg d'éthinylestradiol. Chaque comprimé blanc contient également du lactose, du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline, de la croscarmellose sodique, de l'hydroxypropylméthylcellulose, du dioxyde de titane, du polyéthylène glycol et de la cire de carnauba.

Chaque comprimé bleu pâle TRI-CYCLEN[®] LO contient 0,215 mg de norgestimate et 0,025 mg d'éthinylestradiol. Chaque comprimé bleu pâle contient également du lactose, du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline, de la croscarmellose sodique, de la cire de carnauba, de l'hydroxypropylméthylcellulose, de la laque d'aluminium au FD&C bleu n° 2, du dioxyde de titane et du polyéthylène glycol.

Chaque comprimé bleu foncé TRI-CYCLEN[®] LO contient 0,250 mg de norgestimate et 0,025 mg d'éthinylestradiol. Chaque comprimé bleu foncé contient également du lactose, du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline, de la croscarmellose sodique, de la cire de carnauba, de l'hydroxypropylméthylcellulose, du dioxyde de titane, du polyéthylène glycol, de la laque d'aluminium au FD&C bleu n° 2 et du polysorbate 80.

Chaque comprimé vert contient des ingrédients inertes, à savoir du lactose, de l'amidon, du stéarate de magnésium, de l'alcool polyvinylique, du polyéthylène glycol, du dioxyde de titane, du talc, de la laque d'aluminium au FD&C bleu n° 2 et de l'oxyde de fer jaune.

(iii) RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ENTREPOSAGE

Conserver entre 15 et 30 °C. Laisser le contenu dans son emballage protecteur jusqu'à son utilisation.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

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

- 7 comprimés BLANCS contenant chacun 0,180 mg de norgestimate et 0,025 mg d'éthinylestradiol
- 7 comprimés BLEU PÂLE contenant chacun 0,215 mg de norgestimate et 0,025 mg d'éthinylestradiol
- 7 comprimés BLEU FONCÉ contenant chacun 0,250 mg de norgestimate et 0,025 mg d'éthinylestradiol

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

- 7 comprimés BLANCS contenant chacun 0,180 mg de norgestimate et 0,025 mg d'éthinylestradiol
- 7 comprimés BLEU PÂLE contenant chacun 0,215 mg de norgestimate et 0,025 mg d'éthinylestradiol
- 7 comprimés BLEU FONCÉ contenant chacun 0,250 mg de norgestimate et 0,025 mg d'éthinylestradiol
- 7 comprimés VERTS contenant des ingrédients inertes

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PUBLIC
NOTICE D'EMBALLAGE À L'INTENTION DES UTILISATRICES DE
CONTRACEPTIFS ORAUX
(PILULE ANTICONCEPTIONNELLE)

Nous vous signalons que vous pouvez obtenir de votre médecin ou de votre pharmacien une brochure contenant des renseignements supplémentaires sur les bienfaits et les risques de la prise de la pilule anticonceptionnelle (contraceptif oral). N'oubliez pas d'en demander un exemplaire. Lisez-la attentivement avant de commencer à prendre la pilule.

Les comprimés TRI-CYCLEN[®] LO sont des pilules anticonceptionnelles (contraceptifs oraux, anovulants) qui contiennent deux hormones sexuelles femelles :

- comprimés blancs : 0,180 mg de norgestimate; 0,025 mg d'éthinylestradiol
- comprimés bleu pâle : 0,215 mg de norgestimate; 0,025 mg d'éthinylestradiol
- comprimés bleu foncé : 0,250 mg de norgestimate; 0,025 mg d'éthinylestradiol

On a démontré que les pilules anticonceptionnelles sont très efficaces pour prévenir la grossesse lorsqu'elles sont prises selon les indications du médecin. La grossesse comporte toujours plus de risques que le fait de prendre des contraceptifs oraux, sauf chez les fumeuses âgées de plus de 35 ans.

La pilule anticonceptionnelle ne convient pas à toutes les femmes. On peut observer des effets indésirables graves chez un petit nombre d'entre elles. Votre médecin sera en mesure de vous dire si, dans votre cas, il y a un facteur qui pourrait entraîner un risque pour vous. L'utilisation des contraceptifs oraux doit toujours être supervisée par votre médecin.

QUI DOIT S'ABSTENIR DE PRENDRE DES CONTRACEPTIFS ORAUX

Ne prenez pas de contraceptifs oraux si vous avez actuellement, ou avez eu dans le passé, une des affections suivantes :

- des pertes sanguines vaginales anormales de cause inconnue;
- des caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs;
- un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque, des problèmes cardiaques ou des douleurs précordiales (angine de poitrine);
- une hypertension sévère;
- un cancer connu ou présumé des seins ou des organes génitaux;
- une tumeur du foie liée à l'utilisation de la pilule anticonceptionnelle ou à d'autres produits contenant de l'œstrogène;
- un diabète avec complications rénales, oculaires, nerveuses ou vasculaires;
- un ictère (jaunissement de la peau et des yeux) ou une maladie du foie encore active;
- des migraines accompagnées de troubles visuels et/ou sensoriels;
- une réaction allergique à l'un des ingrédients du produit.

Ne prenez pas de contraceptifs oraux si vous êtes enceinte ou croyez l'être.

CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR SI VOUS DÉCIDEZ DE PRENDRE DES CONTRACEPTIFS ORAUX

Si vous et votre médecin décidez que, pour vous, les avantages des contraceptifs oraux l'emportent sur les risques, vous devriez savoir ce qui suit :

1. La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Le risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux âgées de plus de 35 ans. Les femmes ne devraient pas fumer.
2. Prenez la pilule uniquement sur l'avis du médecin et suivez attentivement toutes les instructions de ce dernier. Vous devez suivre le mode d'emploi à la lettre, sinon vous pourriez devenir enceinte.
3. Consultez votre médecin dans les trois mois suivant l'examen initial. Par la suite, consultez-le au moins une fois par an.
4. Soyez à l'affût des signes et symptômes des effets indésirables graves suivants et consultez immédiatement votre médecin s'ils se manifestent.
 - Douleur thoracique aiguë, expectorations sanguines ou manque soudain de souffle : ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans les poumons.
 - Douleur dans un mollet : ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans la jambe.
 - Douleur en étai ou pesanteur dans la poitrine : ce symptôme pourrait indiquer une crise cardiaque.
 - Mal de tête intense et soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissements ou évanouissements, troubles de la vue ou de la parole, ou encore faiblesse ou insensibilité du bras ou de la jambe : ces symptômes pourraient indiquer un accident vasculaire cérébral.
 - Perte soudaine de la vue, partielle ou complète : ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans l'œil.
 - Douleur intense ou masse dans l'abdomen : ces symptômes pourraient indiquer une tumeur du foie.
 - Dépression grave.
 - Jaunissement de la peau (jaunisse).
 - Enflure inhabituelle des extrémités.
 - Masses dans les seins. **DEMANDEZ CONSEIL À VOTRE MÉDECIN SUR LA FAÇON DE PRATIQUER L'AUTO-EXAMEN DES SEINS ET FAITES CET EXAMEN RÉGULIÈREMENT.**
5. Ne prenez jamais de contraceptifs oraux si vous croyez être enceinte. Ils n'empêcheront pas la grossesse de se poursuivre.

6. Vous serez menstruée lorsque vous cesserez de prendre des contraceptifs oraux. Vous devriez retarder la grossesse jusqu'à la prochaine menstruation, quatre à six semaines plus tard. Demandez conseil à votre médecin sur les autres méthodes de contraception que vous pourriez utiliser pendant cette période.
7. Après un accouchement ou après un avortement spontané ou thérapeutique, votre médecin vous indiquera le bon moment pour commencer à utiliser des contraceptifs oraux.
8. On sait que les hormones contenues dans les contraceptifs oraux se retrouvent dans le lait maternel. Ces hormones peuvent réduire le débit de lait. Cependant, si l'on attend que la lactation soit établie avant de recommencer à prendre des contraceptifs oraux, il ne semble pas que la quantité ni la qualité du lait maternel soient affectées. Rien n'indique que les contraceptifs oraux aient des effets néfastes sur le nourrisson allaité.
9. Si vous devez subir une intervention chirurgicale **MAJEURE**, informez votre chirurgien que vous prenez des contraceptifs oraux.
10. **Si vous consultez un autre médecin, dites-lui que vous prenez des contraceptifs oraux.** Dites au médecin que vous prenez des **comprimés TRI-CYCLEN® LO**.

11. Si vous prenez déjà des médicaments ou si vous commencez à prendre un autre médicament, il faut en aviser votre médecin. Ceci s'applique aussi bien aux médicaments d'ordonnance qu'aux médicaments en vente libre, y compris les préparations ou remèdes à base de plantes ou « naturels » (le millepertuis, par exemple). Ces médicaments peuvent modifier l'efficacité des contraceptifs oraux ou la régulation qu'ils exercent sur le cycle menstruel. **Vous pourriez alors avoir besoin d'une méthode contraceptive supplémentaire.**

12. IL N'EST PAS NÉCESSAIRE D'ARRÊTER DE PRENDRE DES CONTRACEPTIFS ORAUX POUR SE DONNER UNE PÉRIODE DE REPOS.

13. Les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les maladies transmises sexuellement (MTS), y compris le VIH/sida. Pour obtenir une protection contre les MTS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex **EN MÊME TEMPS** que les contraceptifs oraux.

COMMENT PRENDRE LES CONTRACEPTIFS ORAUX

1. LISEZ CES INSTRUCTIONS

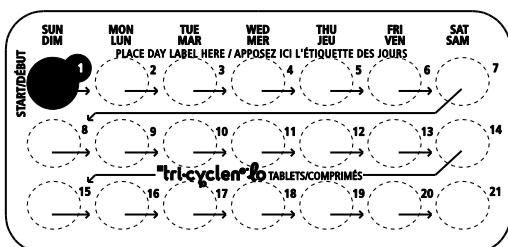
- avant de commencer à prendre la pilule;
- chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

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

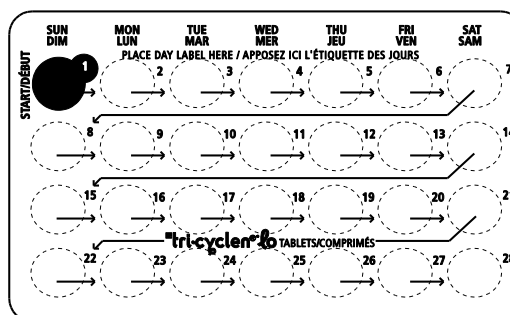
- **DISTRIBUTEUR DE 21 PILULES** : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et aucune pilule à prendre pendant une semaine
ou
- **DISTRIBUTEUR DE 28 PILULES** : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et sept pilules inactives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

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

Plaquette DISCRET de 21 jours



Plaquette DISCRET de 28 jours



3. Il pourrait être préférable d'utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) pendant les sept premiers jours du premier cycle d'utilisation de la pilule. Il s'agit là d'une méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos pilules, le temps de vous y habituer.
4. **En cas de traitement médical quelconque, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux.**
5. **DE NOMBREUSES FEMMES ONT DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU TACHETURES OU ONT LA NAUSÉE AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS.** Si vous vous sentez malade, n'arrêtez pas de prendre la pilule; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. Si la situation ne s'améliore pas, consultez votre médecin ou votre clinique.
6. **LE FAIT D'OMETTRE DE PRENDRE VOTRE PILULE PEUT ÉGALEMENT CAUSER DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU TACHETURES,** même si vous prenez plus tard les pilules manquantes. Vous pouvez également avoir la nausée les jours où vous prenez deux pilules pour rattraper les pilules omises.

7. **SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE VOS PILULES, À QUELQUE MOMENT QUE CE SOIT, VOUS POUVEZ DEVENIR ENCEINTE. VOUS COUREZ LE PLUS GRAND RISQUE DE DEVENIR ENCEINTE :**
 - lorsque vous commencez un distributeur en retard;
 - lorsque vous omettez de prendre des pilules au début ou à la toute fin du distributeur.
8. **ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR SOUS LA MAIN :**
 - **UNE MÉTHODE DE CONTRACEPTION AUXILIAIRE** (comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous omettez de prendre vos pilules;
 - **UN AUTRE DISTRIBUTEUR PLEIN.**
9. **SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU LA DIARRHÉE, OU SI VOUS PRENEZ DES MÉDICAMENTS**, notamment des antibiotiques, vos pilules pourraient ne pas être aussi efficaces qu'elles devraient l'être. Utilisez une méthode auxiliaire, comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou votre clinique.
10. **SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE**, discutez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.
11. **SI VOUS NE TROUVEZ PAS ICI LA RÉPONSE À VOS QUESTIONS, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.**

**QUAND COMMENCER LE *PREMIER* DISTRIBUTEUR DE PILULES
LISEZ CES INSTRUCTIONS :**

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

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

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

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

2. SI VOUS UTILISEZ :

Un distributeur de 21 JOURS :

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

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

Un distributeur de 28 JOURS :

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

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

MODE D'EMPLOI DE VOTRE DISTRIBUTEUR DISCRET DE 21 ET 28 JOURS SUIVEZ CE MODE D'EMPLOI ATTENTIVEMENT :

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

OU

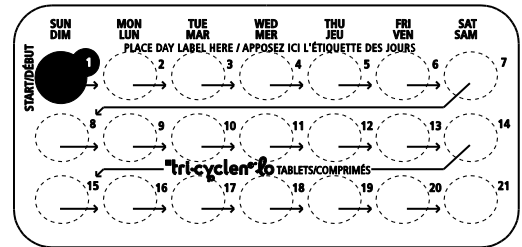
Début jour 5 : Sur la plaquette DISCRET, apposez l'étiquette de jours qui commence par le jour qui représente le cinquième jour suivant le début de votre menstruation. (Comptez 5 jours, y compris la première journée de votre menstruation.) Par exemple, si la première journée de votre menstruation est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

OU

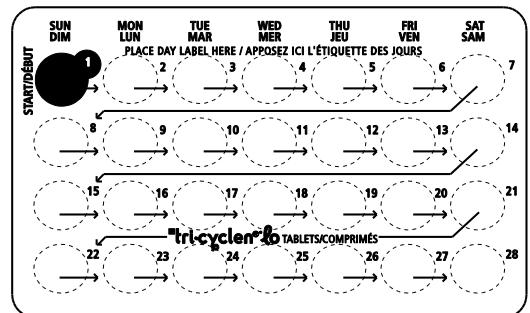
Début le dimanche : Aucune étiquette de jours n'est nécessaire. La plaquette DISCRET est imprimée pour commencer un dimanche (le premier dimanche qui suit le début de votre menstruation; si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules ce jour-là).

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

Plaquette DISCRET de 21 jours



Plaquette DISCRET de 28 jours



QUE FAIRE DURANT LE MOIS

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

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

2. LORSQUE VOUS AVEZ TERMINÉ UNE PLAQUETTE

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

QUE FAIRE SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE VOS PILULES

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

<p style="text-align: center;">DÉBUT UN DIMANCHE OMISSION D'UNE PILULE</p>	<p style="text-align: center;">DÉBUT UN AUTRE JOUR OMISSION D'UNE PILULE</p>
<p>Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.</p>	<p>Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.</p>
<p style="text-align: center;">OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE</p>	<p style="text-align: center;">OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE</p>
<p>Deux premières semaines</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. <p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</p>	<p>Deux premières semaines</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. <p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</p>

OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS	OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS
<p>N'importe quand au cours du cycle</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</p>	<p>N'importe quand au cours du cycle</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</p>

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

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

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

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

**RENSEIGNEMENTS ADDITIONNELS
À L'INTENTION DES FUTURES UTILISATRICES DE CONTRACEPTIFS ORAUX
(PILULE ANTICONCEPTIONNELLE)**

Lisez ces renseignements attentivement et discutez-en avec votre médecin.

INTRODUCTION

Les renseignements qui suivent vous aideront à faire un choix éclairé en ce qui a trait à l'utilisation des contraceptifs oraux. Les contraceptifs oraux sont aussi appelés pilules anticonceptionnelles, anovulants ou, tout simplement, « la pilule ».

Vous devriez lire ces renseignements si vous envisagez de recourir à une méthode de contraception. Si vous avez déjà opté pour les contraceptifs oraux, cette information vous aidera à mieux comprendre les risques et les avantages de cette méthode. Elle vous renseignera également sur la façon d'utiliser les contraceptifs oraux.

Lorsqu'ils sont utilisés selon le mode d'emploi, les contraceptifs oraux constituent un moyen très efficace d'empêcher la grossesse. Seule la stérilisation est plus efficace. Les contraceptifs oraux sont pratiques, comportent de nombreux avantages non reliés à la contraception et, pour la plupart des femmes, sont dénués d'effets secondaires sérieux ou désagréables.

Les contraceptifs oraux procurent des avantages importants par rapport aux autres méthodes de contraception. Ils comportent toutefois des risques qui ne sont pas associés aux autres méthodes. Votre médecin est la personne indiquée pour vous informer des risques possibles et de leurs conséquences.

Vous pouvez aider votre médecin à vous prescrire des contraceptifs oraux de la manière la plus sécuritaire possible en lui donnant toute l'information nécessaire à votre sujet et en étant à l'affût des premiers signes d'un problème éventuel.

TYPES DE CONTRACEPTIFS ORAUX

Il existe deux types de contraceptifs oraux :

1. La « pilule combinée », qui est le type le plus courant, contient deux hormones sexuelles femelles – un œstrogène et un progestatif. La quantité et le type d'œstrogène et de progestatif diffèrent d'une préparation à l'autre. C'est la quantité d'œstrogène qui est le facteur le plus important. L'efficacité ainsi que certains des dangers des contraceptifs oraux sont liés principalement à la quantité d'œstrogène.
2. La « minipilule ». Elle ne contient qu'une seule hormone sexuelle femelle – un progestatif.

MODE D'ACTION DES CONTRACEPTIFS ORAUX

Les contraceptifs oraux agissent de deux façons :

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

EFFICACITÉ DES CONTRACEPTIFS ORAUX

Les contraceptifs oraux combinés ont un taux d'efficacité de plus de 99 pour cent pour ce qui est de prévenir la grossesse lorsque :

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

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

La minipilule (progestatif seulement) est légèrement moins efficace que les contraceptifs oraux combinés.

AUTRES MOYENS DE PRÉVENIR LA GROSSESSE

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

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

TAUX DE GROSSESSES PAR 100 FEMMES PAR ANNÉE

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

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

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

QUI DOIT S'ABSTENIR DE PRENDRE DES CONTRACEPTIFS ORAUX

Ne prenez pas de contraceptifs oraux si vous avez actuellement, ou avez eu dans le passé, une des affections suivantes :

- des pertes sanguines anormales de cause inconnue;
- des caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs;
- un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque, des problèmes cardiaques ou des douleurs précordiales (angine de poitrine);
- une hypertension sévère;
- un cancer connu ou présumé des seins ou des organes génitaux;
- une tumeur du foie liée à l'utilisation de la pilule anticonceptionnelle ou à d'autres produits contenant de l'œstrogène;
- un diabète avec des complications rénales, oculaires, nerveuses ou vasculaires;
- un ictère (jaunissement de la peau et des yeux) ou une maladie du foie encore active;
- des migraines accompagnées de troubles visuels et/ou sensoriels;
- une réaction allergique à l'un des ingrédients du produit.

Ne prenez pas de contraceptifs oraux si vous êtes enceinte ou croyez l'être.

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

- seins
 - antécédents familiaux marqués de cancer du sein
 - anomalies touchant le sein telles que douleur, écoulement mamelonnaire, indurations ou masses. Dans certaines circonstances, il peut y avoir des avantages à prendre des contraceptifs oraux et dans d'autres, il peut y avoir des complications.
- diabète
- hypertension
- taux anormal de lipides dans le sang (cholestérol ou triglycérides élevés)
- tabagisme
- migraines
- maladie cardiaque ou rénale
- épilepsie

- dépression
- fibromes utérins
- affection de la vésicule biliaire ou du pancréas
- intervention chirurgicale prévue
- antécédents de jaunisse ou autre affection du foie.

Vous devriez également informer votre médecin de vos antécédents familiaux en ce qui a trait aux caillots de sang, aux crises cardiaques et aux accidents vasculaires cérébraux.

RISQUES ASSOCIÉS AUX CONTRACEPTIFS ORAUX

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

Les caillots de sang constituent l'effet secondaire grave le plus courant des contraceptifs oraux. Ils peuvent se produire dans plusieurs parties du corps.

- Dans le cerveau, le caillot peut causer un accident vasculaire cérébral.
- Dans un vaisseau sanguin du cœur, il peut entraîner une crise cardiaque.
- Dans les jambes et le bassin, il peut se détacher et se loger dans les poumons où il provoque une embolie pulmonaire.
- Dans un vaisseau sanguin qui alimente un bras ou une jambe, il peut causer des lésions et même entraîner la perte du membre.

Chacune de ces manifestations peut entraîner la mort ou l'invalidité. Des caillots peuvent également se former, bien que rarement, dans les vaisseaux sanguins de l'œil, ce qui peut provoquer la cécité ou une dégradation de la vue.

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

La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Le risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux âgées de plus de 35 ans. Les femmes ne devraient pas fumer.

2. *Cancer du sein*

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

Certaines utilisatrices des contraceptifs oraux peuvent courir un risque plus élevé d'avoir un cancer du sein avant la ménopause, laquelle survient vers l'âge de 50 ans. Ces femmes peuvent être des utilisatrices de longue date des contraceptifs oraux (plus de huit ans) ou des femmes qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'utilisation des contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Un diagnostic précoce peut toutefois réduire l'effet du cancer du sein

sur l'espérance de vie d'une femme. Malgré ce qui précède, les risques liés aux contraceptifs oraux semblent être faibles.

Les femmes qui présentent les caractéristiques suivantes doivent être examinées chaque année par leur médecin et ce, quelle que soit la méthode de contraception qu'elles utilisent :

- antécédents marqués de cancer du sein dans la famille;
- nodules (masses) ou indurations dans les seins;
- écoulement mamelonnaire.

3. Dangers pour le fœtus des contraceptifs oraux utilisés par la mère durant la grossesse

La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptifs oraux. Toutefois, rien n'indique que les contraceptifs oraux aient des effets néfastes sur le fœtus.

Rien n'indique non plus que l'utilisation des contraceptifs oraux immédiatement avant la grossesse nuise au développement du fœtus. Cependant, lorsqu'une femme cesse de prendre des contraceptifs oraux pour devenir enceinte, son médecin peut lui recommander une autre méthode de contraception jusqu'à ce qu'elle ait eu une première menstruation sans l'intervention des contraceptifs. De cette façon, il est plus facile de déterminer à quelle date la grossesse a commencé.

4. Affections de la vésicule biliaire et tumeurs du foie

Les utilisatrices de contraceptifs oraux courent plus de risques d'avoir 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.

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

5. Autres effets secondaires des contraceptifs oraux

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

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

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

Parmi les autres effets secondaires figurent :

- la croissance de fibromes préexistants dans l'utérus;
- la dépression;
- une affection du foie accompagnée de jaunisse;
- l'augmentation ou la diminution de la croissance des poils, de la libido ou de l'appétit;
- la pigmentation de la peau;
- les maux de tête;
- les éruptions cutanées;
- les infections vaginales.

Il arrive rarement que l'on doive modifier l'ordonnance des lentilles cornéennes ou que l'on doive cesser d'en porter.

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

AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES CONTRACEPTIFS ORAUX

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

- Les contraceptifs oraux combinés (œstroprogestatifs) réduisent l'incidence du cancer de l'utérus et des ovaires.
- Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité de lésions bénignes (non cancéreuses) du sein et de kystes ovariens.
- Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie à déficit en fer.
- L'utilisation des contraceptifs oraux peut réduire la sévérité des douleurs menstruelles et du syndrome prémenstruel.
- L'utilisation des contraceptifs oraux peut réduire la sévérité de l'acné, de l'hirsutisme (croissance excessive des poils) et d'autres affections liées aux hormones mâles.

Les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les maladies transmises sexuellement (MTS), y compris le VIH/sida. Pour obtenir une protection contre les MTS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex **EN MÊME TEMPS** que les contraceptifs oraux.

EXAMEN PÉRIODIQUE

Un examen médical complet avec antécédents familiaux doit être effectué avant que l'on prescrive des contraceptifs oraux. L'examen médical doit comprendre une lecture de la tension artérielle et un examen des seins, de l'abdomen, des organes reproducteurs et des membres.

Une deuxième consultation du médecin doit avoir lieu dans les trois premiers mois d'utilisation. Au cours de cette consultation, il faut évaluer tout effet secondaire et vérifier la tension artérielle. Par la suite, un examen annuel semblable à la consultation initiale est recommandé. Habituellement, on procède à l'examen d'un frottis cervical (« test Pap ») avant que la femme ne commence à prendre des contraceptifs oraux, puis on répète l'examen selon l'intervalle recommandé par le médecin.

SI VOUS DÉCIDEZ DE PRENDRE DES PILULES ANTICONCEPTIONNELLES

CONSULTEZ LA SECTION INTITULÉE RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PUBLIC (NOTICE D'EMBALLAGE À L'INTENTION DES UTILISATRICES DE CONTRACEPTIFS ORAUX).

Conserver entre 15 et 30 °C. Laisser le contenu dans l'emballage protecteur jusqu'à son utilisation.

Garder hors de la portée des enfants.

PHARMACOLOGIE

Pharmacodynamie

Contraception orale

Le norgestimate, seul ou en association avec l'éthinylestradiol est un anovulant efficace⁽³⁾. Il est modérément puissant dans les tests progestatifs standard effectués *in vivo* mesurant la prolifération endométriale chez des lapines et il bloque effectivement l'ovulation chez le rat, le hamster et le lapin. Chez le rat, ce blocage est en étroite corrélation avec la suppression de la montée de l'hormone lutéinisante du pro-œstrus, et l'activité anovulatoire du norgestimate est surmontée par l'hormone de libération de la lutéinostimuline. Le blocage semble, comme avec les autres progestatifs, être le résultat de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le norgestimate est un progestatif actif lorsque administré par voie orale ou parentérale et se lie aux récepteurs progestatifs *in vitro*. Comme les autres progestatifs, le norgestimate inhibe l'action de l'œstrogène sans être lui-même œstrogénique. Des études mesurant la stimulation de la croissance de la prostate antérieure chez le rat, l'aptitude à se lier à la protéine humaine porteuse des stéroïdes sexuels *in vitro* et les effets sur les concentrations sériques de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels chez le lapin démontrent que contrairement au lévonorgestrel, le norgestimate n'est pas androgène. Également, il n'inhibe pas l'action de l'androgène chez le rat. On n'a pas signalé d'effets indésirables sur les systèmes endocriniens reproducteur, thyroïdien ou surrénalien des rats ayant reçu du norgestimate par voie orale pendant 7 jours à des doses atteignant 100 fois la dose clinique. Des études menées *in vitro* indiquent que le norgestimate ne modifie pas directement l'action de l'aromatase ovarienne. Le norgestimate n'agit pas sur le système nerveux central ni le système nerveux autonome chez le rat et n'entrave pas les réactions à médiation neuro-végétative de l'appareil cardiovasculaire chez le chien. Des études menées *in vitro* indiquent que le norgestimate n'exerce pas d'activité antimicrobienne contre différents microorganismes pathogènes. L'éthinylestradiol est un œstrogène puissant qui stimule l'utérus et le vagin. Sa pharmacologie préclinique est bien définie^(4,5). Chez la femme, le principal mécanisme d'action de l'association est l'inhibition de l'ovulation. De plus, d'autres effets de son administration, p. ex. une modification de l'endomètre et l'épaississement de la glaire cervicale, semblent entraver l'implantation de l'œuf et la conception. Des études évaluant l'effet de l'association sur les caractéristiques de la glaire cervicale, les concentrations d'hormones et également sur l'endomètre ont donné des résultats concordant avec le mécanisme d'action connu de cette association (soit la suppression de l'ovulation).

Dans toutes les études, on a constaté que le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol élevait les concentrations des HDL. L'association norgestimate-éthinylestradiol a présenté une androgénie minimale. Les concentrations de protéine porteuse des stéroïdes sexuels ont été augmentées, et la testostérone n'a pas été facilement déplacée de ses récepteurs par le norgestimate.

Pharmacocinétique

Absorption

Le norgestimate (NGM) et l'éthinylestradiol (ÉE) sont rapidement absorbés après l'administration orale et le norgestimate est rapidement et complètement métabolisé par les mécanismes de premier passage (intestinaux et/ou hépatiques) en norelgestromine (NGMN) et en norgestrel (NG), métabolites actifs respectivement primaire et secondaire du norgestimate. Les paramètres pharmacocinétiques moyens de la NGMN, du NG et de l'ÉE durant trois cycles d'administration de comprimés TRI-CYCLEN[®] LO sont résumés dans le tableau IV.

Le tableau IV fournit un résumé des paramètres pharmacocinétiques de la norelgestromine, du norgestrel et de l'éthinylestradiol.

Tableau IV : Paramètres pharmacocinétiques moyens (ÉT) de TRI-CYCLEN[®] LO durant une étude de trois cycles

Analyte ¹	Cycle	Jour	C _{max}	t _{max} (h)	ASC _{0-24h}	t _{1/2} (h)
NGMN ⁽²⁻⁴⁾	1	1	0,91 (0,27)	1,8 (1,0)	5,86 (1,54)	NC
		3	1,42 (0,43)	1,8 (0,7)	11,3 (3,2)	NC
		14	1,57 (0,39)	1,8 (0,7)	13,9 (3,7)	NC
		21	1,82 (0,54)	1,5 (0,7)	16,1 (4,8)	28,1 (10,6)
NG ⁽²⁻⁴⁾	3	1	0,32 (0,14)	2,0 (1,1)	2,44 (2,04)	NC
		7	1,64 (0,89)	1,9 (0,9)	27,9 (18,1)	NC
		14	2,11 (1,13)	4,0 (6,3)	40,7 (24,8)	NC
		21	2,79 (1,42)	1,7 (1,2)	49,9 (27,6)	36,4 (10,2)
ÉE ^(2,3,5)	1	1	55,6 (18,1)	1,7 (0,5)	421 (118)	NC
		3	91,1 (36,7)	1,3 (0,3)	782 (329)	NC
		14	96,9 (38,5)	1,3 (0,3)	796 (273)	NC
		21	95,9 (38,9)	1,3 (0,6)	771 (303)	17,7 (4,4)

¹ NGMN = Norelgestromine, NG = norgestrel, ÉE = éthinylestradiol

² C_{max} = concentration sérique maximum, t_{max} = temps nécessaire pour atteindre la concentration sérique maximum, ASC_{0-24h} = aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps de 0 à 24 heures, t_{1/2} = demi-vie d'élimination.

³ unités pour tous les analytes : h = heures

⁴ unités pour NGMN et NG : C_{max} = ng/ml, ASC_{0-24h} = h.ng/ml

⁵ unités pour ÉE seulement : C_{max} = pg/ml, ASC_{0-24h} = h.pg/ml

NC = non calculé

Ces résultats indiquent que : 1) les concentrations sériques maximums de NGMN et d'ÉE étaient généralement atteintes dans les deux heures suivant l'administration; 2) le facteur d'accumulation suivant l'administration répétée de 180 µg de NGM / 25 µg d'ÉE est approximativement de 1,5 à 2 pour la NGMN et de 1,5 pour l'ÉE par rapport à une dose unique, ce qui est en accord avec la cinétique linéaire normale de la NGMN et de l'ÉE; 3) la cinétique de la NGMN est proportionnelle à la dose après l'administration de 180 à 250 µg de NGM; 4) l'état d'équilibre a été atteint pour la NGMN après chaque dose de NGM et pour l'ÉE durant l'étude de trois cycles; 5) l'accumulation non linéaire (facteur de 4,5 à 14,5) observée pour le norgestrel est due à la grande affinité du norgestrel pour la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG), ce qui limite son activité biologique.

Distribution

La norelgestromine et le norgestrel (métabolite sérique de la norelgestromine) sont largement liés (> 97 %) aux protéines sériques. La norelgestromine est liée à l'albumine, mais pas à la SHBG, contrairement au norgestrel qui est lié surtout à la SHBG. L'éthinylestradiol est largement lié à l'albumine sérique (> 97 %).

Métabolisme

Le norgestimate est largement métabolisé par les mécanismes de premier passage dans le tractus digestif et/ou le foie. Le métabolite actif primaire du norgestimate est la norelgestromine. La norelgestromine est soumise à un métabolisme hépatique ultérieur et les métabolites secondaires comprennent le norgestrel, également actif, et divers métabolites hydroxylés et conjugués. L'éthinylestradiol est aussi métabolisé en divers produits hydroxylés et leurs glucuroconjugués et sulfoconjugués.

Excrétion

Après trois cycles d'administration de TRI-CYCLEN[®] LO, les demi-vies d'élimination moyennes (\pm ÉT) de la norelgestromine, du norgestrel et de l'éthinylestradiol à l'état d'équilibre étaient respectivement de 28,1 (\pm 10,6) heures, de 36,4 (\pm 10,2) heures et de 17,7 (\pm 4,4) heures (tableau IV). Les métabolites de la norelgestromine et de l'éthinylestradiol sont éliminés par les voies rénale et fécale.

Populations spéciales

Effets du poids corporel, de la surface corporelle et de l'âge

On a évalué les effets du poids corporel, de la surface corporelle, de l'âge et de la race sur la pharmacocinétique de la norelgestromine, du norgestrel et d'éthinylestradiol chez 79 femmes en bonne santé, à partir des données groupées de quatre études pharmacocinétiques obtenues après l'administration d'un comprimé unique contenant 180 ou 250 μ g de NGM / 25 μ g d'ÉE. Une augmentation du poids et de la surface corporelle s'accompagnait d'une diminution de la C_{\max} et de l' ASC_{0-24h} de la norelgestromine et de l'éthinylestradiol et d'une augmentation de la CL/F (clairance après administration orale) de l'éthinylestradiol. On pouvait prévoir qu'une augmentation de 10 kg du poids corporel diminue les paramètres de la manière suivante : NGMN : C_{\max} de 9 % et ASC_{0-24h} de 19 %; norgestrel : C_{\max} de 12 % et ASC_{0-24h} de 46 %; ÉE : C_{\max} de 13 % et ASC_{0-24h} de 12 %. Ces changements étaient statistiquement significatifs. Une augmentation de l'âge s'accompagnait d'une diminution légère, statistiquement significative (6 % pour 5 ans) de la C_{\max} et de l' ASC_{0-24h} pour la norelgestromine, mais n'avait d'effet significatif ni pour le norgestrel ni pour l'éthinylestradiol. Seule une partie, faible à modérée (5 à 40 %) de la variabilité globale de la pharmacocinétique de la norelgestromine et de l'éthinylestradiol après administration de comprimés TRI-CYCLEN[®] LO, peut être expliquée par certains ou l'ensemble des paramètres démographiques ci-dessus.

Lors d'études cliniques portant sur 1 673 sujets de poids corporel moyen de 141 livres, on n'a noté aucun lien entre une grossesse et le poids.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune étude du TRI-CYCLEN[®] LO n'a été menée chez des femmes présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Interactions médicamenteuses

Bien que la norelgestromine et ses métabolites inhibent une variété d'enzymes P450 dans les microsomes hépatiques humains, à la posologie recommandée, les concentrations *in vivo* de norelgestromine et de ses métabolites restent relativement faibles par rapport à la constante d'inhibition (K_i), même aux concentrations sériques maximums.

La littérature médicale mentionne des interactions médicamenteuses entre contraceptifs oraux et d'autres médicaments. Aucune étude d'interaction médicamenteuse formelle n'a été menée avec TRI-CYCLEN[®] LO (voir **PRÉCAUTIONS À PRENDRE**).

TOXICOLOGIE

Des études portant sur la toxicologie ont évalué le norgestimate administré seul ainsi qu'en association avec l'éthinylestradiol chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe⁽³⁾.

L'éthinylestradiol a aussi été évalué seul et en association avec des progestatifs stéroïdiens synthétiques chez le rat, le lapin, le chien et le singe^(3,8-10). Les lésions macroscopiques et microscopiques associées à la prise de la substance ont été minimales et correspondent aux modifications pathologiques habituellement observées lors de l'administration de progestatifs et d'œstrogènes.

Études sur la toxicité aiguë

Souris

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

Rats

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

Chiens

Chez les beagles femelles, le norgestimate administré par voie orale à raison de 5 g/kg n'a pas causé de mort ni de signes de toxicité. Également, on n'a pas observé de mort ni de signes de toxicité chez les beagles femelles ayant reçu 5,0 g/kg d'éthinylestradiol par voie orale. Les médicaments ont été administrés en suspension dans la carboxyméthylcellulose.

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

Études de toxicité subaiguë

Rats

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

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

Chiens

Des beagles femelles ont reçu des doses de norgestimate administrées par voie orale à raison de 5,0 mg/kg/jour. On n'a pas signalé de mort. Les résultats des tests hématologiques ont été normaux, ainsi que les données biologiques, si ce n'est une légère chute des concentrations de cholestérol observée en début d'étude chez les animaux ayant reçu les doses les plus élevées. Les examens des urines étaient normaux.

Certains groupes traités ont présenté une baisse du poids des organes ou du ratio poids des organes/poids corporel dans le cas de l'utérus et des ovaires, en comparaison des animaux témoins, et les animaux testés ont présenté une suppression de la lutéinisation et/ou de la maturation folliculaire et une hyperplasie glandulokystique de la vésicule biliaire. On a relevé un degré extrêmement faible de toxicité.

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

Singes

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

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

Études sur la toxicité à long terme

Rats

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

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

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

Des modifications sur le plan hépatique ont été relevées dans tous les groupes (y compris les animaux témoins) après deux ans. La gravité et la fréquence de ces modifications ont été plus élevées dans les groupes recevant des doses élevées et moyennes que dans les autres groupes. Ces modifications comprenaient : hypertrophie et hyperplasie nodulaires ou généralisées des hépatocytes, foyers hyperplasiques de nécrose d'homogénéisation des hépatocytes, tégangiectasies sinusoidales et formation d'hématocystes. Les organes reproducteurs ont présenté peu de signes microscopiques de toxicité du médicament, bien que l'hyperplasie de l'endomètre utérin ait augmenté chez les animaux traités. La fréquence des tumeurs mammaires bénignes a été plus grande chez les animaux traités que chez les animaux témoins. Toutefois, la fréquence de ces manifestations n'a été significative sur le plan statistique que dans le groupe recevant les doses

les plus élevées. À 50 à 1 000 fois la dose administrée chez la femme, cette association a produit des effets remarquablement semblables à ceux des autres associations œstroprogestatives.

Dans une deuxième étude, des rates Long-Evans ont reçu du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol (dans un rapport de 5 à 1) à raison de 0,150, 0,0375 et 0,01875 mg/kg/jour (6,5 à 50 fois la dose administrée chez la femme), du norgestimate seul et de l'éthinylestradiol seul à raison de 0,025 mg/kg/jour (50 fois la dose administrée chez la femme) ou du d-norgestrel à raison de 0,150, 0,075 et 0,0375 mg/kg/jour (50 fois la dose administrée chez la femme) pendant 104 semaines. Chaque groupe traité comptait 50 rates; le groupe témoin recevant l'excipient seulement comptait 100 animaux. Le taux de mortalité global a été de 55,9 %, et on n'a pas observé de différences entre les groupes. Des modifications transitoires mineures ont été observées en ce qui a trait à la consommation de nourriture et au poids corporel en début d'étude. Des examens hématologiques périodiques n'ont pas présenté de déviations par rapport à la normale, sauf en ce qui a trait à une légère baisse de l'hématocrite dans les groupes recevant les doses élevées de norgestimate en association avec l'éthinylestradiol. Toutes les données biologiques mesurées ont mis en évidence dans tous les groupes des variations importantes associées au vieillissement. Les seules modifications significatives sur le plan statistique ont été une baisse des concentrations de cholestérol dans les groupes recevant des doses élevées d'éthinylestradiol seul et de norgestimate en association avec l'éthinylestradiol, ainsi qu'une élévation des concentrations de triglycérides dans tous les groupes recevant l'association médicamenteuse. On n'a pas observé de différence significative entre les rats témoins et les rats testés en ce qui a trait aux tumeurs bénignes ou malignes.

Chiens

Des beagles femelles adultes ont reçu par voie orale du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol à des doses de 0,60 mg/kg/jour (16 chiens) et de 0,15, 0,06 et 0 (excipient seulement) mg/kg/jour (20 animaux par groupe) pendant deux ans. Ces posologies correspondent à 20 à 200 fois la dose administrée chez la femme.

On n'a pas signalé de mort. Tous les animaux étaient en bonne santé au terme de l'étude, et on n'a pas observé de modifications du comportement. La première année, on a observé un œstrus chez tous les animaux témoins et, la deuxième année, on l'a observé chez 13 des 16 animaux témoins. On n'a pas observé d'œstrus chez des chiens testés pendant l'étude. Les chiens recevant des doses élevées ont accusé une baisse du nombre de globules rouges et de l'hématocrite pendant toute l'étude et une hausse du nombre de globules blancs du 3^e au 18^e mois de l'étude. Une baisse du nombre de lymphocytes a été observée chez les chiens recevant les doses élevées et moyennes; les concentrations de cholestérol ont baissé chez les chiens recevant les doses faibles et moyennes. Les modifications histologiques observées étaient toutes de nature œstrogénique et présentaient des signes minimaux de réaction progestative. Dans une étude d'une durée de sept ans, des groupes de 15 beagles femelles ont reçu par voie orale des doses de 0,1425, 0,057, 0,0057 et 0 mg/kg/jour de norgestimate en association avec l'éthinylestradiol selon un cycle de 21 jours avec hormones et 7 jours sans traitement. On a signalé 9 morts pendant l'étude : 2 dans le groupe témoin, 2 dans le groupe recevant la dose élevée, 4 dans le groupe recevant la dose moyenne et 1 dans le groupe recevant la dose faible. Une observation quotidienne n'a pas révélé de réactions indésirables inattendues. Vers la fin de l'étude, on a détecté une alopecie légère à

modérée et on a palpé une distension utérine chez certains sujets appartenant aux groupes recevant les doses élevées et intermédiaires. Des hystérectomies résultant d'une pyométrie ont été plus importantes à la dose élevée et moins fréquentes chez les animaux recevant la dose faible ou chez les animaux témoins. Des nodules palpables pendant les examens mammaires ont été les plus nombreux dans le groupe recevant la dose faible, suivi du groupe témoin et les moins nombreux dans les groupes recevant la dose élevée; ces nodules ne semblent pas être associés au médicament. La fréquence cardiaque, la tension artérielle et les intervalles observés dans l'ÉCG ont tous été dans les limites normales et on n'a pas noté de différences significatives dans le poids corporel moyen entre les chiens traités et les chiens témoins.

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

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

Les résultats des examens des urines étaient habituellement normaux, bien que, vers la fin de l'étude, les niveaux de protéine chez certains chiens du groupe témoin et des groupes recevant les doses élevées et faibles variaient de très petites quantités jusqu'à 4+.

Singes

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

On n'a pas observé de modification du comportement. On a observé un écoulement mammaire gris plus fréquemment chez les animaux traités que chez les animaux témoins, et le plus souvent, pendant les périodes de retrait du médicament. En début d'étude, les guenons traitées ont présenté une baisse des valeurs moyennes des globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine, mais ces valeurs étaient devenues comparables à celles des animaux témoins et situées à l'intérieur des

limites normales au 12^e mois. Tous les groupes traités ont présenté des concentrations élevées de triglycérides et une baisse des valeurs de la phosphatase alcaline pendant toute la durée de l'étude. Des baisses des concentrations sériques d'albumine et de faibles concentrations sériques de protéines totales ont été observées à divers moments de l'étude. Les autres données biologiques étaient dans les limites normales, comme les résultats du temps de coagulation, les examens des urines et les mesures des stéroïdes urinaires. Des études des frottis vaginaux par la méthode de Papanicolaou n'ont pas mis en évidence de néoplasies.

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

Dans une étude d'une durée de 10 ans, des guenons Rhésus (16/groupe) ont reçu par voie orale du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol (dans un rapport de 5 à 1) à raison de 150, 30, 3 et 0 µg/kg/jour selon un cycle de 21 jours avec hormones et 7 jours sans traitement, ce cycle se répétant pendant les quatre premières années. Pendant les six autres années, les singes ont reçu les médicaments dans un rapport de 7 à 1 (285, 57, 5,7 et 0 mg/kg/jour) selon le même schéma d'administration. Six animaux, dont 3 du groupe témoin, 1 du groupe recevant la dose faible, et 2 recevant la dose forte, sont morts pendant l'étude.

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

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

Les données biologiques ont révélé une augmentation de la transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT), laquelle était fonction de la dose; tous les groupes ont également présenté une telle augmentation avec le temps. On a noté, chez les singes traités, des valeurs habituellement plus faibles des phosphatases alcalines et de légères diminutions intermittentes des concentrations sériques de protéine. L'azote uréique du sang était dans les limites de la normale

dans tous les groupes et on n'a pas observé de différences entre les groupes en ce qui a trait au métabolisme du glucose. D'autres études publiées font état d'une augmentation des concentrations de triglycérides reliée à la dose et d'une baisse des taux de cholestérol dans le groupe recevant la dose moyenne⁽⁵⁾.

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

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

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

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

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

a = même animal; b = même animal

Les tumeurs observées chez les singes sont apparues une seule fois et intéressaient habituellement différents organes. Chaque type de tumeur a été signalé dans la documentation médicale comme étant d'apparition spontanée. Il est difficile de faire une association étiologique définitive dans le cas de l'unique adénocarcinome cervical chez une guenon recevant la dose élevée. Cependant, l'absence de tout changement prémonitoire (dysplasie, carcinome *in situ*) chez l'ensemble des 47 autres singes traités, et le fait que l'on sache que ce genre de tumeur apparaît parfois de manière spontanée (bien que rarement chez le singe), tendent à indiquer que cette tumeur serait d'origine spontanée.

Études sur la reproduction

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

Le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol entraîne une suppression de la fertilité en fonction de la dose, une diminution de l'efficacité de l'implantation, une réduction de la taille des portées et une augmentation de la résorption des fœtus chez les femelles F₀ à toutes les doses. Une légère augmentation de la fréquence de la mortinatalité a été observée chez toutes les femelles traitées. De plus, on a observé une diminution du taux de survie néonatale aux doses de 0,060, 0,0833 et 0,120 mg/kg/jour.

Des constatations semblables reliées à la dose ont été faites chez les femelles F₁, mais à un degré moindre que les femelles de la génération F₀. Une tendance vers une baisse de la fertilité, de l'implantation, de la taille de la portée F₂, et une augmentation des résorptions de fœtus a été notée dans tous les groupes. Des dystocies et un nombre accru de mortinatalités sont survenus à la dose de 0,060 mg/kg/jour. Aux doses de 0,060 et 0,0833 mg/kg/jour, la survie de la progéniture a été réduite.

Tératologie et toxicité pour le fœtus

Rats

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

De plus, le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol dans un rapport de 5 à 1 a été administré par voie orale à des rates Long-Evans gravides du 15^e jour de la gestation au 21^e jour de la lactation à des doses de 0 (excipient), 0,03, 0,18, 0,30 et 0,60 mg/kg/jour. Ces concentrations correspondent à environ 10, 60, 100 et 200 fois la dose proposée chez la femme.

Dans la génération F₀, on n'a pas observé d'effets indésirables notables sur la croissance maternelle, le comportement ou le rendement reproducteur. Toutefois, on a noté des signes d'insuffisance de la lactation dans le groupe recevant la dose élevée.

Dans la génération F₁, la viabilité, la croissance et le rendement reproducteur n'ont pas été touchés dans le groupe recevant 0,03 mg/kg/jour. Aux doses de 0,18, 0,30 et 0,60 mg/kg/jour, on a observé une réduction de la fertilité des femelles en fonction de la dose. Les autres effets du médicament ont été limités au groupe recevant la dose élevée, qui a présenté une baisse importante de la viabilité de la progéniture entre la naissance et le moment du sevrage, et une réduction du poids des petits au milieu de la période de lactation.

On n'a observé d'effet important du médicament sur le développement de la génération F₂ à aucune des doses.

Lapins

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

ÉTUDES CLINIQUES

Efficacité clinique des comprimés TRI-CYCLEN® LO

Contraception

Lors d'une étude de base contrôlée de phase III, on a noté 20 grossesses sous contraception parmi les 1 673 sujets évaluable pour l'efficacité traités par TRI-CYCLEN® LO et 19 grossesses sous contraception parmi les 1,141 sujets évaluable pour l'efficacité traités par un comparateur, une association d'acétate de noréthindrone et d'éthinylestradiol (1/20). Jusqu'au cycle 13, la probabilité cumulée d'absence de grossesse était de 98,1 % pour le groupe TRI-CYCLEN® LO et de 97,4 % pour le groupe de l'association d'acétate de noréthindrone et d'éthinylestradiol (1/20). Les probabilités respectives d'absence de grossesse sous contraception due à un échec de la méthode étaient respectivement de 98,5 % et de 97,6 %. L'indice de Pearl global signalé était de 2,36 pour TRI-CYCLEN® LO et de 3,29 pour l'association d'acétate de noréthindrone et d'éthinylestradiol (1/20).

Dans cette étude, le paramètre primaire pour l'analyse des données de contrôle du cycle était la proportion de sujets ayant des saignements intermenstruels durant le cycle 3. L'incidence de saignements intermenstruels durant le cycle 3 était plus bas dans le groupe TRI-CYCLEN® LO (23,6 %) que dans le groupe de l'association d'acétate de noréthindrone et d'éthinylestradiol (1/20) (37,2 %), ($p < 0,001$).

Innocuité clinique des comprimés TRI-CYCLEN® LO

Étude de phase III : la population d'innocuité primaire

Au total, 3 059 sujets ont été randomisés entre deux traitements : 1 826 sujets recevant les comprimés TRI-CYCLEN® LO et 1 233 sujets recevant une association d'acétate de noréthindrone et d'éthinylestradiol (1/20). Au total, 2 894 sujets avaient pris au moins un comprimé du médicament de l'étude et/ou ont présenté des renseignements sur l'innocuité après la randomisation et, de ce fait, étaient évaluable pour l'innocuité [TRI-CYCLEN® LO : 1 723; association d'acétate de noréthindrone et d'éthinylestradiol (1/20) : 1 171].

L'incidence d'arrêts de traitement pour des motifs précis était similaire dans les deux groupes de traitement. Les motifs d'arrêt prématuré les plus fréquents étaient la « décision du sujet » (TRI-CYCLEN® LO : 11,6 %; association d'acétate de noréthindrone et d'éthinylestradiol (1/20) : 11,1 %) et « perdus au suivi » [TRI-CYCLEN® LO : 6,5 %; association d'acétate de noréthindrone et d'éthinylestradiol (1/20) : 5,8 %]. L'incidence d'arrêts dus à des effets indésirables était de 4,2 % et de 3,4 % respectivement.

Étude de phase III : incidence globale d'événements indésirables apparus sous traitement

Les pourcentages de sujets signalant des événements indésirables apparus sous traitement étaient similaires dans les groupes de traitement par TRI-CYCLEN® LO (78,2 %) et par l'association d'acétate de noréthindrone et d'éthinylestradiol (1/20) (78,1 %). Il n'y avait aucune différence notable entre les groupes de traitement quant à l'incidence des types les plus communs d'événements indésirables apparus sous traitement.

Les événements indésirables le plus fréquemment signalés avec le traitement par TRI-CYCLEN® LO ou par l'association d'acétate de noréthindrone et d'éthinylestradiol (1/20) étaient : mal de tête (29,4 % et 27,0 %, respectivement); infection respiratoire haute (16,8 % et 17,8 %, respectivement); nausées (14,7 % et 13,8 %, respectivement); douleur abdominale (13,7 % et 14,3 %, respectivement); douleur mammaire (9,8 % et 7,9 %, respectivement); dysménorrhée (9,7 % et 7,3 %, respectivement) et sinusite (9,1 % et 8,4 %, respectivement). Il n'y avait pas de tendance notable dans l'incidence des types moins communs d'événements indésirables apparus sous traitement (signalés par moins de 5 % des sujets dans les groupes de traitement).

Étude de phase III : valeurs de laboratoire

Une grande quantité de données cliniques de laboratoire a été recueillie au cours d'un certain nombre d'études. Les variations statistiquement significatives dans les valeurs mesurées étaient généralement non significatives au plan clinique et étaient conformes à l'utilisation de contraceptifs oraux à faibles doses.

On n'a noté aucun changement cliniquement significatif dans les valeurs moyennes des indices érythrocytaires, du nombre de globules blancs ou de la formule leucocytaire, des enzymes hépatiques ou de toute autre paramètre, en se basant sur les variations observées du départ au cycle 6, au cycle 13 ou à la dernière visite.

L'hypertriglycéridémie était l'anomalie de laboratoire signalée le plus fréquemment comme événement indésirable apparu sous traitement et relié au médicament de l'étude. L'incidence d'hypertriglycéridémie était similaire dans les groupes de traitement par TRI-CYCLEN® LO (0,4 %) et par l'association d'acétate de noréthindrone et d'éthinylestradiol (1/20) (0,3 %). Rien ne permet de penser que le traitement par TRI-CYCLEN® LO augmente l'incidence d'anomalies de laboratoire reliées au traitement par rapport à l'association d'acétate de noréthindrone et d'éthinylestradiol (1/20).

RÉFÉRENCES

1. Directives de la Direction des médicaments. Directives sur le mode d'emploi des contraceptifs oraux à base d'œstrogène et de progestatif. 1995.
2. Francis WG, Dalzeil D. Accidental Ingestion of Oral Contraceptives by Children. *Can Med Assoc J* 1965;92:191.
3. Données internes, Janssen Inc.
4. Helton ED, Goldzieher JW. The Pharmacokinetics of Ethinyl Estrogens. A Review. *Contraception* 1977;15(3):255-284.
5. Desaulles SH, Krahenbuhl C. Comparison of the Antifertility and Sex Hormonal Activities of Sex Hormones and their Derivatives. *Acta Endocr* 1964;47:444-456.
6. Alton KB, Hetyei NS, Shaw C, Patrick JE. Biotransformation of Norgestimate in Women. *Contraception* 1984;29(1):19-29.
7. Aldercreutz H, Martin F, Jarvenpaa P, Fotisis T. Steroid Absorption and Enterohepatic Recycling. *Contraception* 1979;20(3):201-223.
8. Schardein JL, Kaump DH, Woosley ET, Jellema MM. Long-term Toxicologic and Tumorigenesis Studies on an Oral Contraceptive Agent in Albino Rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1970;16:10-23.
9. Committee on the Safety of Medicines: Carcinogenicity Tests of Oral Contraceptives. Her Majesty's Stationery Office, Londres 1972.
10. Fairweather FA. Toxicological Requirements of Oral Contraceptives. *J Reprod Fertil* 1968;(suppl. n° 5):47-49.
11. Rossner S, Frankman O, Marsk L. Effects of Various Low Dose Contraceptive Pills on Serum Lipoproteins. Dans : *Proceedings of Lipoprotein Metabolism and Endocrine Regulation*, atelier, sous la direction de Hessel LW, Krans HMJ, rédacteurs. *Development in Endocrinology*. New York: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1979:91-98.
12. Raymond Moss Hampton, Marilyn Short, Eric Bieber, Celine Bouchard, Normand Ayotte, Gary Shangold, Alan C. Fisher, George W. Creasy. Comparison of a novel norgestimate/ethinyl estradiol oral contraceptive (ORTHO TRI-CYCLEN[®] LO) with the oral contraceptive Loestrin Fe 1/20. *Contraception* 63 (2001) 289–295.

ARTICLES PERTINENTS

1. Directives de la Direction des médicaments. Directives sur le mode d'emploi des contraceptifs oraux à base d'œstrogène et de progestatif. 1995.
2. Francis WG, Dalzeil D. Accidental Ingestion of Oral Contraceptives by Children. *Can Med Assoc J* 1965;92:191.
3. Committee on the Safety of Medicines. Carcinogenicity Tests of Oral Contraceptives. Her Majesty's Stationery Office, Londres, 1972.
4. Fairweather FA. Toxicological Requirements of Oral Contraceptives. *J Reprod Fertil* 1968; (suppl. n° 5):47-49.
5. Bingel AS, Benoit PS. Oral Contraceptives: Therapeutics Versus Adverse Reactions, with an Outlook for the Future. *Int J Pharm Sci* 1973;62:179-200.
6. Bingel AS, Benoit PS. Oral Contraceptives: Therapeutics Versus Adverse Reactions, with an Outlook for the Future II. *Int J Pharm Sci* 1973;62:349-362.
7. Pearl R. Contraception and Fertility in 2000 Women. *Hum Biol* 1932;4:363-407.
8. Potter RG. Application of Life Table Techniques to Measurement of Contraceptive Effectiveness. *Demography* 1966;3:297-304.
9. Royal College of General Practitioners. Oral Contraception and Thromboembolic Disease. *J Coll Gen Pract* 1967;13:267-279.
10. Inman WHW, Vessey MP. Investigation of Deaths from Pulmonary, Coronary and Cerebral Thrombosis and Embolism in Women of Child-Bearing Age. *Brit Med J* 1968;2:193-199.
11. Vessey MP, Doll R. Investigation of Relation Between Use of Oral Contraceptives and Thromboembolic Disease. A Further Report. *Brit Med J* 1969;2:651-657.
12. Sartwell PE, Masi AT, Arthes FG, Green GR, Smith HE. Thromboembolism and Oral Contraceptives: An Epidemiologic Case-Control Study. *Am J Epidemiol* 1969;90:365-380.
13. Oral Contraception and Increased Risk of Cerebral Ischemia or Thrombosis. *N Engl J Med* 1973;288(17):871-878.
14. Oral Contraceptives and Stroke in Young Women. Associated Risk Factors. *JAMA* 1975;231(7):718-722.

15. Oral Contraceptives and Venous Thromboembolic Disease, Surgically Confirmed Gallbladder Disease, and Breast Tumors. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Programme. *Lancet* 1973;1:1399-1404.
16. Royal College of General Practitioners. *Oral Contraceptives and Health*. Pitman, Londres 1974:1-100.
17. Greene GR, Sartwell PE. Oral Contraceptive Use in Patients with Thromboembolism Following Surgery, Trauma, or Infection. *Am J Pub Health* 1972;62(5):680-685.
18. Nora James J, Nora Audrey H. Birth Defects and Oral Contraceptives. *Lancet* 1973;1:941-942.
19. Progestogens and the Cardiovascular System. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142 (B, partie 2):717-816.
20. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the Production of Atherosclerotic Disease. New Perspectives Based on the Framingham Study. *Am Intern Med* 1979;90:85-91.
21. Oral Contraceptives and the Risk of Cardiovascular Disease. *The Medical Letter*, 1983;25(640):69-70.
22. Chapdelaine A, Desmarais J, et al. Clinical evidence of the minimal androgenic activity of norgestimate. *Int J Fertil* 1989; 34(5): 347-352.
23. Janaud A, Rouffy J, et al. A comparison study of lipid and androgen metabolism with triphasic oral contraceptive formulations containing norgestimate or levonorgestrel. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71,Suppl 156:33-38.
24. London RS, Chapdelaine A, et al. Comparative contraceptive efficacy and mechanism of action of the norgestimate-containing triphasic oral contraceptive. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71, Suppl 156:9-14.
25. Becker H. Supportive European data on a new oral contraceptive containing norgestimate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; Suppl 152:33-39.