

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

Pr **LOLO^{MD}**

Comprimés d'acétate de noréthindrone et d'éthinylœstradiol, norme du fabricant
1 mg d'acétate de noréthindrone
0,010 mg d'éthinylœstradiol

Comprimés d'éthinylœstradiol, norme du fabricant
0,010 mg d'éthinylœstradiol

Contraceptif oral

Allergan Inc.
85 Enterprise Blvd, Suite 500
Markham, Ontario
CANADA
L6G 0B5
www.allergan.ca

Numéro de contrôle : 229630

Date d'homologation initiale :
Le 10 décembre 2013

Date de révision :
Le 24 octobre 2019

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

CONTRE-INDICATIONS, octobre 2019

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, octobre 2019

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, octobre 2019

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT, octobre 2019

TABLE DE MATIÈRES

1	INDICATIONS	5
1.1	Enfants	5
1.2	Personnes âgées.....	5
2	CONTRE-INDICATIONS	5
3	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	7
4	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1	Considérations posologiques	7
4.2	Posologie recommandée et modification posologique.....	7
4.3	Administration	8
4.4	Dose oubliée.....	9
5	SURDOSAGE	10
6	FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	11
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1	Populations particulières.....	19
7.1.1	Femmes enceintes	19
7.1.2	Allaitement	19
7.1.3	Enfants.....	20
7.1.4	Personnes âgées	20
7.1.5	Indice de masse corporelle (IMC).....	20
8	EFFETS INDÉSIRABLES	20
8.1	Aperçu des effets indésirables	20
8.2	Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	22
8.3	Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques	23
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	24
8.5	Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)	24
8.6	Effets indésirables identifiés après la mise en marché	24
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	25
9.1	Aperçu	25
9.2	Interactions médicament-médicament	25
9.3	Interactions médicament-aliment	30
9.4	Interactions médicament-plante médicinale	30
9.5	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	31
9.6	Interactions médicament-style de vie	31
10	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
10.1	Mode d'action.....	32
10.2	Pharmacodynamique	32
10.3	Pharmacocinétique.....	33
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	37

12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	37
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	38
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	38
14	ESSAIS CLINIQUES.....	39
14.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	39
14.2	Résultats de l'essai	40
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	42
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	47

LOLO^{MD}

Comprimés d'acétate de noréthindrone et d'éthinylœstradiol
Comprimés d'éthinylœstradiol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LOLO^{MD} (acétate de noréthindrone et éthinylœstradiol) est indiqué pour la prévention de la grossesse.

Un essai clinique multicentrique d'un an (treize cycles de 28 jours), mené en mode ouvert auprès de 1582 femmes, a évalué l'innocuité et l'efficacité de LOLO^{MD}. Dans le cadre de cette étude, 1270 femmes âgées de 18 à 35 ans ont participé à l'évaluation de l'efficacité de LOLO^{MD}, ce qui correspond à 12 482 cycles de 28 jours évaluables d'exposition au médicament. **Le taux de grossesse (indice de Pearl [IP]) chez les femmes âgées de 18 à 35 ans était de 2,92 grossesses par 100 années-femmes d'utilisation** (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

L'efficacité de LOLO^{MD} n'a pas été évaluée chez les femmes ayant un indice de masse corporelle > 35 kg/m².

L'exposition à l'œstrogène exogène contenu dans LOLO^{MD} est moindre qu'avec d'autres contraceptifs oraux combinés à base d'œstrogène de synthèse similaires. Les avantages potentiels de LOLO^{MD} résultant d'une exposition moins importante à l'œstrogène n'ont pas été évalués.

1.1 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

LOLO^{MD} ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- épisode actuel ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques (comme une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire)
- épisode actuel ou antécédents de troubles cérébrovasculaires
- épisode actuel ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie
- cardiopathie valvulaire avec complications
- épisode actuel ou antécédents de prodrome d'une thrombose (p. ex., accident ischémique transitoire, angine de poitrine)

- maladie hépatique évolutive, ou épisode actuel ou antécédents de tumeur hépatique bénigne ou maligne
- cancer du sein confirmé ou soupçonné
- cancer de l'endomètre ou autre néoplasie œstrogénodépendante confirmée ou soupçonnée
- saignements vaginaux anormaux de cause inconnue
- ictère stéroïdodépendant, ictère cholestatique, antécédents d'ictère gravidique
- toute lésion oculaire attribuable à une affection vasculaire ophtalmique telle que perte partielle ou totale de la vue ou altérations des champs visuels
- grossesse confirmée ou soupçonnée
- épisode actuel ou antécédents de migraines avec aura focale
- épisode actuel ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycémie grave
- présence de facteurs de risque graves ou multiples de thrombose artérielle ou veineuse tels que :
 - hypertension grave (tension artérielle constamment $\geq 160/100$ mmHg)
 - hypertension non maîtrisée
 - prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle : mutation du facteur V de Leiden et résistance à la protéine C activée, déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, hyperhomocystéinémie (p. ex., attribuable aux mutations C677T et A1298 du gène de la MTHFR), mutation G20210A du gène de la prothrombine et anticorps antiphospholipides (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique)
 - dyslipoprotéinémie grave
 - âge > 35 ans et tabagisme
 - diabète sucré avec atteinte vasculaire
 - intervention chirurgicale majeure associée à un risque accru de thromboembolie postopératoire
 - immobilisation prolongée
- utilisation avec le schéma thérapeutique contre le virus de l'hépatite C (VHC) associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir avec ou sans dasabuvir (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- hypersensibilité au médicament ou à l'un de ses ingrédients, ou à l'un des composants du contenant. Voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme accroît le risque d'événements cardiovasculaires graves associé à l'utilisation de contraceptifs hormonaux. Ce risque augmente avec l'âge, en particulier à partir de 35 ans, et avec le nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les fumeuses âgées de plus de 35 ans ne devraient pas utiliser LOLO^{MD} (voir la section **Appareil cardiovasculaire** ci-dessous).

Les patientes doivent être informées que les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris l'infection par le VIH et le sida. Pour se protéger contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane **EN MÊME TEMPS** que le contraceptif oral.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Pour obtenir une efficacité contraceptive maximale, LOLO^{MD} doit être pris exactement comme il est indiqué et à intervalles ne dépassant pas 24 heures.

Les comprimés LOLO^{MD} peuvent être pris sans tenir compte des repas.

Le traitement par LOLO^{MD} consiste à prendre un comprimé bleu contenant de l'œstrogène et un progestatif pendant 24 jours, un comprimé blanc contenant seulement de l'œstrogène pendant 2 jours et un comprimé placebo lilas pendant 2 jours.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Premier cycle d'utilisation

La possibilité d'une ovulation et d'une conception avant le début du traitement doit être prise en considération. Il faut aviser la patiente de prendre le premier comprimé LOLO^{MD} soit le premier jour des menstruations (début le jour 1) ou le premier dimanche suivant le début des menstruations (début le dimanche). Si les menstruations commencent un dimanche, le premier comprimé (bleu) doit être pris ce jour-là. La patiente doit prendre un comprimé bleu quotidiennement pendant 24 jours consécutifs, un comprimé blanc par jour les 2 jours suivants; puis, un comprimé lilas par jour les 2 jours suivants. Au cours du premier cycle d'un traitement commençant le dimanche, l'efficacité contraceptive ne doit pas reposer uniquement sur la prise de LOLO^{MD} jusqu'à ce que la patiente ait pris un comprimé bleu pendant 7 jours consécutifs; la patiente doit utiliser une méthode contraceptive d'appoint non hormonale (tels des condoms en latex ou en polyuréthane ou un spermicide) pendant cet intervalle de temps. LOLO^{MD} est efficace dès le premier jour du traitement si la prise des comprimés commence le premier jour du cycle menstruel.

La patiente doit commencer le prochain traitement de 28 jours, et tous les autres qui suivront, le jour de la semaine où elle a commencé son premier traitement, en suivant le même calendrier

posologique : prise quotidienne d'un comprimé bleu pendant 24 jours, d'un comprimé blanc les 2 jours suivants, et d'un comprimé lilas les 2 jours suivants. Si à l'un des cycles, la patiente commence le traitement en retard, elle devra utiliser une méthode contraceptive d'appoint non hormonale jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé bleu pendant 7 jours consécutifs.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (Voir **INDICATIONS**).

4.3 Administration

Remplacement d'une autre méthode contraceptive hormonale par LOLO^{MD}

Une patiente qui désirent commencer à prendre LOLO^{MD} après un traitement de 21 jours par un contraceptif sous forme de comprimés oraux, de timbres transdermiques ou d'un anneau vaginal, doit attendre 7 jours après avoir utilisé pour la dernière fois le comprimé oral, le timbre transdermique ou l'anneau vaginal. La patiente aura probablement un saignement de retrait au cours de cette semaine. Elle doit s'assurer de ne pas commencer le traitement par LOLO^{MD} plus de 7 jours après la fin du traitement précédent de 21 jours. Une patiente qui remplace un traitement de 28 jours par un contraceptif sous forme de comprimés oraux doit commencer le traitement par LOLO^{MD} le lendemain de la prise du dernier comprimé du traitement précédent. Elle ne doit pas laisser passer quelques jours sans prendre de contraceptif oral entre les deux traitements. Une patiente qui cesse de prendre un médicament contenant un progestatif seulement peut commencer le traitement par LOLO^{MD} dès le lendemain. Une patiente qui cesse un traitement administré au moyen d'un implant ou par injection doit commencer à prendre LOLO^{MD} le jour du retrait de l'implant ou le jour prévu pour l'injection suivante du contraceptif précédent. Une patiente qui utilisait un dispositif intra-utérin (DIU) devra peut-être utiliser une méthode contraceptive d'appoint, selon le moment où le DIU a été retiré.

Survenue de microrragie ou de métrorragie

Une métrorragie ou une microrragie peut survenir chez les femmes qui prennent des COC, surtout au cours des trois premiers mois d'utilisation. La patiente doit être avisée de poursuivre son traitement sans modification. Ce type de saignement est habituellement transitoire et sans importance; cependant, si le saignement est persistant ou de longue durée, la patiente doit consulter son professionnel de la santé.

Absence de saignement de retrait

Bien qu'une grossesse soit peu probable si LOLO^{MD} a été pris selon les directives, il faut prendre en considération une grossesse en l'absence d'un saignement de retrait. Si la patiente n'a pas pris LOLO^{MD} conformément aux directives (a oublié un ou plusieurs comprimés ou a commencé à prendre les comprimés avec un retard d'un ou de plusieurs jours), la probabilité d'une grossesse doit être envisagée à partir du premier épisode d'oubli ou de retard, et des mesures diagnostiques appropriées doivent être prises. Si la patiente a respecté le calendrier posologique et qu'elle a eu deux cycles consécutifs sans menstruations, la possibilité d'une grossesse doit être écartée. La patiente doit cesser de prendre les contraceptifs oraux si une grossesse est confirmée.

Utilisation après une grossesse ou un avortement provoqué ou spontané

En raison du risque accru de thromboembolie, la patiente doit attendre au moins 28 jours après l'accouchement avant de commencer à prendre LOLO^{MD} si elle n'allait pas. Il faut prendre en considération le risque accru de thromboembolie pendant le post-partum chez les patientes qui commencent à prendre LOLO^{MD} pendant cette période (voir les **CONTRE-INDICATIONS**, et les **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** concernant les troubles thromboemboliques). Il faut

aviser la patiente d'utiliser une méthode contraceptive d'appoint non hormonale pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés. Cependant, si la patiente a eu des relations sexuelles, la possibilité d'une ovulation et d'une conception avant le début du traitement doit être envisagée.

Le traitement par LOLO^{MD} peut être instauré immédiatement après un avortement provoqué ou spontané survenu au cours du premier trimestre.

4.4 Dose oubliée

La possibilité d'une croissance folliculaire et d'une ovulation et le risque d'une grossesse augmentent avec le nombre de jours consécutifs où la patiente a omis de prendre un comprimé bleu ou blanc. L'oubli d'un ou des deux comprimés lilas ne diminue pas l'efficacité contraceptive si la patiente recommence à prendre les comprimés actifs bleus au jour prévu. Un retard dans la prise des comprimés actifs peut entraîner une réduction de l'effet contraceptif.

Le fait d'oublier de prendre des comprimés peut causer une microrragie ou un saignement léger même si la patiente prend une double dose par la suite. Une métrorragie qui survient après l'omission de comprimés bleus ou blancs est généralement transitoire et sans conséquence. Des nausées peuvent aussi survenir les jours où la patiente prend une double dose pour compenser un oubli.

Il faut aviser la patiente d'utiliser le tableau suivant lorsqu'elle oublie de prendre un ou plusieurs comprimés contraceptifs et lui dire de consulter les directives s'appliquant au nombre de comprimés oubliés dans la colonne correspondant au jour où elle a commencé son traitement.

Traitement commençant le dimanche	Traitement commençant le premier jour du cycle
Oubli d'un comprimé bleu	
Prenez-le dès que vous constatez l'oubli. Prenez le comprimé suivant au moment habituel. Cela peut signifier que vous prendrez deux comprimés le même jour.	
Oubli de 2 comprimés bleus consécutifs au cours des semaines 1 ou 2	
1. Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli, et deux comprimés le lendemain. 2. Puis, prenez un comprimé par jour jusqu'à ce que vous finissiez le distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception d'appoint (méthode barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours qui suivent l'oubli.	

Traitement commençant le dimanche	Traitement commençant le premier jour du cycle
Oubli de 2 comprimés (bleus ou blancs) consécutifs au cours des semaines 3 ou 4	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez de prendre un comprimé chaque jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste des comprimés. Commencez à prendre les comprimés du nouveau distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception d'appoint si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours qui suivent l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste des comprimés. 2. Commencez à prendre les comprimés du nouveau distributeur ce jour-là. 3. Utilisez une méthode de contraception d'appoint si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours qui suivent l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là.
Si vous n'avez pas de menstruations deux mois de suite, communiquez avec votre professionnel de la santé.	
Oubli d'au moins 3 comprimés (bleus ou blancs) consécutifs à n'importe quel moment du cycle	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez de prendre un comprimé chaque jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste des comprimés. Commencez à prendre les comprimés du nouveau distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception d'appoint si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours qui suivent l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste des comprimés. 2. Commencez à prendre les comprimés du nouveau distributeur ce jour-là. 3. Utilisez une méthode de contraception d'appoint si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours qui suivent l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là.
Si vous n'avez pas de menstruations deux mois de suite, communiquez avec votre professionnel de la santé.	Si vous n'avez pas de menstruations deux mois de suite, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Recommandations en cas de vomissements ou de diarrhée : L'absorption du médicament peut ne pas être complète si la patiente a des vomissements ou de la diarrhée dans les 3 à 4 heures suivant la prise d'un comprimé bleu ou blanc. Dans ce cas, les recommandations concernant les comprimés oubliés s'appliquent.

5 SURDOSAGE

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté après l'ingestion d'une grande quantité de contraceptifs oraux par de jeunes enfants. Le surdosage peut causer des nausées et des vomissements, et un saignement de retrait chez les femmes. Il n'existe aucun antidote et le traitement doit viser à soulager les symptômes.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés LOLO^{MD} sont offerts en plaquettes alvéolées (distributeurs) contenant 24 comprimés actifs bleus, 2 comprimés actifs blancs et 2 comprimés placebos lilas. Chaque comprimé bleu de forme ronde contient 1 mg d'acétate de noréthindrone et 10 µg d'éthinylœstradiol et porte l'inscription WC d'un côté et 421 de l'autre. Chaque comprimé blanc de forme hexagonale contient 10 µg d'éthinylœstradiol et porte l'inscription WC d'un côté et 422 de l'autre. Les comprimés placebos lilas sont ronds et ne portent aucune inscription.

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non-médicinaux
Orale	Comprimé bleu 1 mg d'acétate de noréthindrone et 0,010 mg d'éthinyl œstradiol	lactose monohydraté, mannitol, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, povidone, glycolate d'amidon sodique vitamin E, et laque d'aluminium FD&C bleu n° 1
	Comprimé blanc 0,010 mg d'éthinylœstradiol	lactose monohydraté, mannitol, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, povidone, glycolate d'amidon sodique et vitamin E
	Comprimé lilas Placebo ne contient aucun ingrédient actif	acacia, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, sucre, talc et colorants (FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 3 et FD&C rouge n° 40).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Cesser le traitement dès le premier signe de l'un ou l'autre des troubles suivants :

- A. Troubles thromboemboliques et cardiovasculaires** tels que thrombophlébite, embolie pulmonaire, troubles cérébrovasculaires, ischémie myocardique, thrombose mésentérique, exophtalmie et thrombose rétinienne
- B. États qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire** (p. ex., immobilisation après un accident ou alitement en raison d'une maladie prolongée). D'autres méthodes contraceptives non hormonales doivent être utilisées jusqu'à la reprise des activités normales. En ce qui a trait à l'utilisation des contraceptifs oraux

lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue, voir Considérations périopératoires ci-dessous.

- C. Perte de la vue — partielle ou totale**
- D. Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques**
- E. Céphalée intense de cause inconnue ou aggravation d'une migraine préexistante**
- F. Augmentation des crises épileptiques**

Les renseignements suivants proviennent d'études réalisées sur des contraceptifs oraux combinés (COC).

La prise de contraceptifs hormonaux combinés est associée à une augmentation du risque de certaines affections graves, notamment : infarctus du myocarde, thromboembolie, accident vasculaire cérébral, néoplasie hépatique et maladie de la vésicule biliaire. Le risque de morbidité grave et de mortalité est toutefois faible chez les femmes en bonne santé ne présentant aucun facteur de risque sous-jacent, mais augmente de façon significative en présence de facteurs de risque tels que l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité ou le diabète. D'autres états pathologiques associés à des effets circulatoires indésirables sont notamment le lupus érythémateux, le syndrome hémolytique et urémique, la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse), la drépanocytose, la cardiopathie valvulaire et la fibrillation auriculaire.

Il a été rapporté que la grossesse et l'utilisation de COC peuvent entraîner la survenue ou l'aggravation des maladies suivantes bien qu'aucun lien direct avec les COC n'ait été fermement établi : porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, *herpes gestationis* et perte de l'ouïe liée à une otospongiose.

L'information contenue dans la présente section est issue principalement d'études menées auprès de femmes ayant utilisé des contraceptifs oraux combinés à teneurs plus élevées en œstrogène et en progestatif que les contraceptifs oraux combinés actuels. L'effet de l'utilisation prolongée de contraceptifs hormonaux combinés à teneurs plus faibles en œstrogène et en progestatif reste à déterminer.

Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer du sein

Les femmes atteintes d'un cancer du sein ou ayant des antécédents de cancer du sein ne doivent pas utiliser LOLO^{MD}, car le cancer du sein est hormonosensible (voir

CONTRE-INDICATIONS).

L'âge et les antécédents familiaux importants sont les principaux facteurs de risque de cancer du sein. Parmi les autres facteurs de risque établis se trouvent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse menée à terme à un âge avancé. Les groupes de femmes susceptibles de présenter un risque accru de cancer du sein avant la ménopause sont les utilisatrices de longue date de COC (plus de huit ans) et celles qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, les contraceptifs oraux peuvent accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Comme l'augmentation du risque potentiel lié à la prise de contraceptifs oraux est faible, il n'y a pas lieu de modifier les habitudes de prescription pour le moment.

Il est important d'enseigner la méthode d'auto-examen des seins aux femmes qui prennent des contraceptifs oraux et de leur demander d'aviser leur médecin si elles décèlent une masse quelconque. Un examen clinique annuel des seins est aussi recommandé, car la prise de

médicaments contenant des œstrogènes risque d'entraîner une évolution rapide du cancer du sein.

Cancer du col de l'utérus

Le facteur de risque le plus important du cancer du col de l'utérus est l'infection persistante par le virus du papillome humain (VPH). Certaines études épidémiologiques ont indiqué que l'utilisation de longue durée de contraceptifs oraux combinés (COC) pourrait aussi jouer un rôle dans l'augmentation de ce risque, mais la controverse subsiste quant à la contribution des facteurs de confusion tels que le dépistage du cancer du col de l'utérus et les comportements sexuels, notamment l'utilisation de méthodes barrières de contraception.

Carcinomes hépatocellulaires

Des carcinomes hépatocellulaires peuvent être associés à l'utilisation de contraceptifs oraux. Le risque semble augmenter avec la durée de l'utilisation des contraceptifs hormonaux (> 8 ans). Cependant, le risque de cancer du foie attribuable à l'utilisation de contraceptifs oraux (incidence excédentaire) est extrêmement faible (< 1 cas/million d'utilisatrices). Une tumeur du foie doit être prise en considération dans le cadre du diagnostic différentiel en présence d'une douleur intense dans la région abdominale supérieure, d'une hypertrophie du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale chez des femmes prenant des COC (voir aussi Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique : *nodules hépatiques*).

Appareil cardiovasculaire

Facteurs prédisposant à la coronaropathie

Le tabagisme accroît le risque d'événements cardiovasculaires graves et de mortalité. Ce risque augmente en fonction de l'intensité du tabagisme et avec l'utilisation de contraceptifs oraux, en particulier chez les femmes âgées de plus de 35 ans. Des données probantes appuient la limite d'âge de 35 ans pour l'utilisation de contraceptifs oraux chez les fumeuses.

Par ailleurs, d'autres femmes sont à risque élevé de maladie cardiovasculaire, notamment celles qui présentent un diabète, une hypertension, un bilan lipidique anormal, une obésité ou des antécédents familiaux de ces maladies. Il n'a pas encore été établi si les contraceptifs oraux amplifient ce risque.

Chez les non-fumeuses de tout âge présentant un faible risque, les bienfaits de l'utilisation des contraceptifs oraux surpassent les risques cardiovasculaires potentiellement liés aux contraceptifs oraux à faible teneur hormonale. Par conséquent, les contraceptifs oraux peuvent être prescrits à ces femmes jusqu'à la ménopause.

Hypertension

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été effectuée concernant les effets de LOLO^{MD} sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner une machine.

Système endocrinien/métabolisme

Diabète

Les contraceptifs oraux actuels à faible dose ont un impact minime sur le métabolisme du glucose. Les femmes atteintes de diabète ou ayant des antécédents familiaux de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler toute détérioration du métabolisme des glucides. Les femmes prédisposées au diabète qui peuvent faire l'objet d'une surveillance étroite peuvent recevoir des contraceptifs oraux. Les jeunes femmes dont le diabète est récent, bien maîtrisé et non associé à une hypertension ou à d'autres signes de maladie vasculaire, telle une altération du fond d'œil, doivent faire l'objet d'une surveillance plus fréquente lorsqu'elles utilisent des contraceptifs oraux.

Effets sur les lipides et autres effets métaboliques

Une faible proportion de femmes présenteront des anomalies lipidiques pendant qu'elles prennent des contraceptifs oraux. Les femmes qui présentent une dyslipidémie non maîtrisée doivent utiliser une autre méthode de contraception (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Une hausse du taux des triglycérides plasmatiques peut entraîner une pancréatite et d'autres complications.

Appareil digestif

Des comptes rendus publiés d'études épidémiologiques indiquent un lien possible entre l'utilisation des COC et la survenue de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse, mais ce lien n'a pas été clairement établi.

Réduction de l'efficacité

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

Appareil génito-urinaire

Saignements vaginaux

Une métrorragie (saignements imprévus survenant entre les menstruations) et/ou une microrragie (MT/MC) peuvent survenir chez les femmes qui prennent des COC, surtout au cours des trois premiers mois d'utilisation. Dans le cadre d'une étude pivot sur l'utilisation de LOLO^{MD}, 1257 femmes (85,9 %) ont eu une MT/MC à un moment donné au cours des cycles menstruels 2 à 13. L'incidence des MT/MC a été la plus élevée au cycle 2 (53 %) et la plus faible au cycle 13 (36 %). Le nombre moyen de jours de MT/MC par cycle a diminué de 3,2 jours au cycle 2 à 1,8 jour au cycle 13 (voir **ESSAIS CLINIQUES – Profil des saignements**).

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

Les saignements et/ou les microrragies de retrait (saignements prévus) sont demeurés relativement constants au cours de cette étude d'un an, la moyenne des jours de saignements ou de microrragies de retrait étant de moins de 2 jours par cycle, compte tenu de toutes les participantes et de tous les cycles.

Fibromes

Les femmes qui ont des fibromes (léiomyomes) doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Une augmentation soudaine du volume des fibromes, une douleur ou une sensibilité au toucher exigent l'arrêt de la prise des contraceptifs oraux.

Sang

Selon des études épidémiologiques, il existerait un lien entre l'utilisation de COC et un risque accru de thromboses et de thromboembolies artérielles et veineuses, tels l'infarctus du myocarde, la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et les AVC.

Thromboembolie veineuse

Les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés, quels qu'ils soient, présentent un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV) comparativement aux femmes qui n'en utilisent pas. Le risque excédentaire de TEV est plus élevé au cours de la première année d'utilisation ou de réutilisation (après une période d'au moins 4 semaines sans contraceptif oral) du même ou d'un autre COC. Selon les données d'une vaste étude prospective de cohortes comparant trois groupes de participantes, le risque excédentaire serait observé surtout au cours des 3 premiers mois. La TEV est mortelle dans 1 % à 2 % des cas.

Une vaste étude prospective de cohortes comparant trois groupes de participantes a montré que la fréquence des diagnostics de TEV varie environ entre 8 et 10 par 10 000 années-femmes chez les utilisatrices de contraceptifs oraux à faible teneur en œstrogène (< 50 µg d'éthinylœstradiol). Selon les plus récentes données, la fréquence des diagnostics de TEV serait d'environ 4,4 par 10 000 années-femmes chez les non-utilisatrices de COC non enceintes et de 20 à 30 par 10 000 années-femmes chez les non-utilisatrices enceintes ou en post-partum.

Dans l'ensemble, le risque de TEV chez les utilisatrices de COC à faible teneur en œstrogène (< 50 µg d'éthinylœstradiol) est de 2 à 3 fois plus élevé que chez les non-utilisatrices non enceintes, mais demeure plus faible que le risque associé à la grossesse et à l'accouchement.

Il a été démontré que le risque de TEV associé à l'utilisation de COC est lié à leur teneur en œstrogène, puisque le risque a diminué lorsque les doses ont été réduites de 100 µg à 50 µg, puis à 30 µg. On ne sait pas cependant si des doses aussi faibles que 10 µg peuvent réduire davantage le risque de TEV. LOLO^{MD} fournit une dose quotidienne d'éthinylœstradiol de 10 µg pendant 26 jours sur 28 à chaque cycle.

Des thromboses ont été rapportées, quoique très rarement, dans d'autres vaisseaux sanguins (p. ex., dans les veines et les artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales et rétinienne) chez les utilisatrices de COC. Les opinions divergent quant au lien entre la survenue de ces événements et l'utilisation de COC.

Thromboembolie artérielle

Le risque de thromboembolie artérielle (TEA) chez les utilisatrices de contraceptifs oraux renfermant < 50 µg d'éthinylœstradiol varie de 1 à 3 cas par 10 000 années-femmes. Les TEA peuvent inclure l'AVC, l'occlusion vasculaire ou l'infarctus du myocarde.

Les thromboembolies artérielles peuvent être mortelles.

Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse ou artérielle ou d'AVC

Les autres facteurs de risque généraux de thromboembolie veineuse ou artérielle comprennent, entre autres, l'âge, l'obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m²), les antécédents personnels de TEV ou de TEA, les antécédents familiaux de TEV/TEA (la survenue d'un cas chez un proche parent à un âge relativement jeune évoque une prédisposition génétique) et le lupus érythémateux disséminé. Si une prédisposition héréditaire ou acquise à la thromboembolie veineuse ou artérielle est soupçonnée, on devrait adresser la patiente à un spécialiste qui l'aidera à décider si elle devrait ou non utiliser un COC. Une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure ou un traumatisme peuvent accroître temporairement le risque de TEV/TEA. Dans ces cas, il est préférable d'interrompre l'utilisation du COC (au moins quatre semaines à l'avance dans le cas d'une intervention chirurgicale non urgente) et de recommencer la prise du COC seulement deux semaines après la fin de l'immobilisation. Par ailleurs, les patientes qui ont des varices ou une jambe dans le plâtre doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Les autres facteurs de risque sont notamment le tabagisme (le risque de TEV/TEA augmente avec l'intensité du tabagisme et l'âge, en particulier chez les femmes âgées de plus de 35 ans), la dyslipoprotéïnémie, l'hypertension, la migraine, la cardiopathie valvulaire et la fibrillation auriculaire.

Parmi les facteurs biochimiques pouvant indiquer une prédisposition héréditaire ou acquise à la TEV/TEA, mentionnons la mutation du facteur V de Leiden et la résistance à la protéine C activée, le déficit en antithrombine III, le déficit en protéine C, le déficit en protéine S, l'hyperhomocystéinémie (p. ex., attribuable aux mutations C677T et A1298 du gène de la MTHFR), la mutation G20210A du gène de la prothrombine et les anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).

Dans l'évaluation des risques et des bienfaits, le médecin doit prendre en considération que le traitement adéquat d'une maladie peut réduire le risque associé de thrombose et que le risque lié à la grossesse est supérieur au risque associé à l'utilisation d'un COC dont la teneur en éthinyloestradiol est < 0,05 mg.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent imposer l'arrêt de l'utilisation du COC jusqu'à ce que les paramètres de la fonction hépatique reviennent à des valeurs normales.

Hépatite C

La patiente doit cesser de prendre LOLO^{MD} avant l'instauration du schéma thérapeutique contre le virus de l'hépatite C (VHC) associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir avec ou sans dasabuvir (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Durant les essais cliniques sur l'association d'ombitasvir, de paritaprévir et de ritonavir avec ou sans dasabuvir, les hausses du taux d'ALT dépassant 5 à plus de 20 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes en bonne santé et les femmes infectées par le VHC qui prenaient des médicaments contenant de l'éthinyloestradiol, comme les COC. On conseille aux médecins de consulter le libellé du schéma thérapeutique contre le VHC associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir avec ou sans dasabuvir pris de façon concomitante pour obtenir de plus amples renseignements sur la reprise du traitement par LOLO^{MD}.

Ictère

Les contraceptifs oraux doivent être administrés avec une grande prudence et sous étroite surveillance chez les patientes qui ont des antécédents d'ictère. Des cas de cholestase liée à la prise de contraceptifs oraux ont été signalés chez des femmes ayant des antécédents de cholestase gravidique. L'utilisation de contraceptifs hormonaux pourrait déclencher un nouvel épisode de cholestase chez les femmes qui en ont déjà souffert. L'apparition d'un prurit généralisé intense ou d'un ictère commande l'interruption des contraceptifs oraux jusqu'à ce que le trouble ait disparu.

Les patientes qui présentent un ictère diagnostiqué comme étant de type cholostatique doivent cesser définitivement de prendre des contraceptifs oraux. Des modifications de la composition de la bile peuvent survenir, et une augmentation de l'incidence de calculs biliaires a été rapportée chez des utilisatrices de contraceptifs hormonaux.

Maladie de la vésicule biliaire

Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux présentent un risque accru de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale urgente au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après quatre ou cinq ans.

Nodules hépatiques

Des nodules hépatiques (adénomes et hyperplasie nodulaire focale) ont été rapportés, en particulier dans les cas d'utilisation prolongée de contraceptifs oraux. Bien que ces lésions soient extrêmement rares, elles ont causé des hémorragies intra-abdominales fatales et doivent être prises en considération chez les femmes présentant une masse abdominale, une douleur abdominale aiguë ou des signes d'hémorragie intra-abdominale.

Système immunitaire

Cedème angioneurotique

Les œstrogènes exogènes peuvent causer ou exacerber les symptômes d'un œdème angioneurotique, surtout chez les femmes atteintes d'œdème angioneurotique héréditaire.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Avant de prescrire un contraceptif oral, il faut effectuer une anamnèse, en notant soigneusement les antécédents familiaux, ainsi qu'un examen physique complet, y compris une mesure de la tension artérielle. Par ailleurs, le médecin doit écarter la possibilité de troubles de la coagulation si des membres de la famille ont présenté des affections thromboemboliques (p. ex., thrombose veineuse profonde, AVC, infarctus du myocarde) à un jeune âge. Il faut aussi effectuer un examen des seins, du foie, des extrémités et des organes pelviens, ainsi qu'un test de Papanicolaou (Pap) si la patiente a une vie sexuelle active.

Le premier examen de suivi devrait avoir lieu trois mois après la prescription du contraceptif oral. Par la suite, les examens seront effectués une fois par année, ou plus souvent, s'il y a lieu. L'examen annuel doit comprendre les mêmes éléments que l'examen initial (énumérés ci-dessus) ou être conforme aux recommandations du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

Systeme nerveux

Migraines et céphalées

L'apparition ou l'exacerbation de migraines ou l'apparition de céphalées inhabituelles, récurrentes, persistantes ou intenses, imposent l'arrêt de l'utilisation des contraceptifs hormonaux et l'évaluation des causes. Le risque d'AVC peut être plus élevé chez les utilisatrices de contraceptifs oraux souffrant de migraines (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Yeux

Atteinte oculaire

Les femmes enceintes ou celles qui prennent des contraceptifs oraux présentent un risque d'œdème cornéen pouvant causer des troubles visuels et modifier la tolérance au port de lentilles cornéennes, surtout celles de type rigide. Les lentilles souples ne posent habituellement pas de difficulté. Il peut être préférable de cesser temporairement ou définitivement de porter des lentilles en présence d'altérations de la vue ou d'une diminution de la tolérance aux lentilles cornéennes.

Lésions oculaires

Des cas de thrombose des vaisseaux rétiens pouvant entraîner une perte partielle ou totale de la vue ont été rapportés chez des femmes utilisant des COC. En présence de signes ou de symptômes tels qu'une altération de la vue, la survenue d'une exophtalmie ou d'une diplopie, un œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétiennes, il y a lieu de cesser l'utilisation de LOLO^{MD} et chercher immédiatement la cause du trouble.

Considérations périopératoires

Le risque de complications thromboemboliques après une intervention chirurgicale majeure est accru chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Dans la mesure du possible, la patiente doit cesser la prise du contraceptif oral et adopter une autre méthode de contraception au moins un mois avant une intervention chirurgicale **MAJEURE** non urgente. Après sa sortie de l'hôpital, la patiente doit attendre sa première menstruation avant de recommencer à prendre le contraceptif oral.

Psychiatrie

Les femmes qui ont des antécédents de troubles émotionnels, en particulier des troubles dépressifs, peuvent être plus susceptibles de faire une rechute lorsqu'elles prennent des contraceptifs oraux. Si le nouvel épisode dépressif est grave, il faut faire l'essai d'une autre méthode de contraception, ce qui pourrait aussi contribuer à clarifier l'existence possible d'un lien de causalité. Chez les femmes souffrant du syndrome prémenstruel (SPM), la réponse aux contraceptifs oraux peut varier de l'atténuation des symptômes à l'aggravation du SPM.

Systeme rénal

Rétention aqueuse

Les contraceptifs hormonaux peuvent causer une certaine rétention aqueuse. La prudence et une étroite surveillance s'imposent lorsque des contraceptifs oraux sont prescrits à des femmes présentant un état qui pourrait être aggravé en présence de rétention aqueuse.

Santé sexuelle / Reproduction

Retour à la fécondité

Après avoir cessé la prise de contraceptifs oraux, les femmes devraient attendre d'avoir au moins une première menstruation normale avant d'envisager une grossesse, afin que l'âge gestationnel puisse être déterminé. Dans l'intervalle, elles doivent utiliser une autre méthode de contraception.

Aménorrhée

Certaines femmes qui prennent LOLO^{MD} n'ont pas de menstruations tous les mois. Dans le cadre de l'essai clinique mené avec LOLO^{MD}, l'incidence de l'aménorrhée a augmenté de 32 % au cycle 1 à 49 % au cycle 13 (voir **ESSAIS CLINIQUES – Profil des saignements**). Si la femme a pris LOLO^{MD} conformément aux directives, il est peu probable qu'elle soit enceinte. Cependant, si LOLO^{MD} n'a pas été pris selon les directives avant la première absence du saignement de retrait ou si le saignement de retrait n'est pas survenu deux mois de suite, il faut écarter la possibilité d'une grossesse avant de poursuivre l'utilisation de LOLO^{MD}.

Les femmes qui ont des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou d'irrégularité des cycles menstruels peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou de présenter une aménorrhée après la fin d'un traitement œstroprogestatif.

Une aménorrhée qui persiste depuis au moins 6 mois après la fin de la prise de contraceptifs oraux requiert une évaluation approfondie de la fonction hypothalamo-hypophysaire, en particulier si elle est associée à une sécrétion mammaire.

Peau

L'utilisation de COC peut parfois causer un chloasma, particulièrement chez les femmes ayant des antécédents de masque de grossesse. Les femmes qui sont plus susceptibles d'être atteintes d'un chloasma devraient éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets lorsqu'elles prennent des COC. Dans bien des cas, les chloasmas ne sont pas totalement réversibles.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre de contraceptifs oraux. La prise de LOLO^{MD} doit être interrompue si une grossesse survient pendant le traitement. Cependant, aucune donnée probante n'indique que l'œstrogène et le progestatif contenus dans le contraceptif oral nuisent au développement de l'enfant si une grossesse accidentelle survient pendant la prise du médicament.

7.1.2 Allaitement

Chez les femmes qui allaitent, les hormones contenues dans les contraceptifs oraux sont excrétées dans le lait maternel, ce qui peut en réduire la quantité et la qualité. Si l'utilisation des contraceptifs oraux commence après le début de la lactation, il ne semble pas y avoir d'effet sur la quantité de lait et sa qualité. Rien n'indique que les contraceptifs oraux à faible dose sont nuisibles pour le nourrisson.

Les femmes qui allaitent devraient être avisées de ne pas utiliser de contraceptifs oraux, si cela est possible, et d'adopter d'autres méthodes de contraception jusqu'au sevrage complet du nourrisson. Aucune étude en bonne et due forme n'a été menée avec LOLO^{MD} chez des femmes qui allaitaient.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de LOLO^{MD} n'ont pas été établies chez les femmes âgées de moins de 18 ans. L'utilisation de ce produit avant la ménarche n'est pas indiquée.

7.1.4 Personnes âgées

LOLO^{MD} n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées

7.1.5 Indice de masse corporelle (IMC)

L'innocuité et l'efficacité de LOLO^{MD} n'ont pas été évaluées chez les femmes qui ont un IMC > 35 kg/m².

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Aperçu des effets indésirables

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

- anomalies congénitales
- cancer du sein
- embolie pulmonaire
- hémorragie cérébrale
- hypertension
- infarctus du myocarde
- lésions neuro-oculaires (p. ex., thrombose rétinienne)
- maladie de la vésicule biliaire
- thromboembolie artérielle ou veineuse
- thrombophlébite
- thrombose cérébrale
- thrombose mésentérique
- tumeurs hépatiques bénignes ou malignes

Les effets indésirables suivants ont aussi été rapportés chez des patientes utilisant des contraceptifs oraux :

Des nausées et des vomissements, habituellement les effets indésirables les plus fréquents liés aux contraceptifs oraux, surviennent à une fréquence d'environ 10 % ou moins au cours du premier cycle. Les effets indésirables suivants sont généralement rapportés moins fréquemment ou à l'occasion seulement:

Affections gastro-intestinales : colite ulcéreuse^a, maladie de Crohn^a, diarrhée, douleur abdominale, symptômes gastro-intestinaux (p. ex., crampes et ballonnements intestinaux), pancréatite

Troubles généraux : œdème

Affections hématologiques et du système lymphatique : syndrome hémolytique et urémique

Affections hépato-biliaires : anomalies de la fonction hépatique^a, formation de calculs biliaires^a, ictère cholestatique

Affections du système immunitaire : hypersensibilité

Infections et infestations : candidose vaginale, rhinite, vaginite

Investigations : modification du poids (gain ou perte), réduction de la tolérance aux glucides

Troubles du métabolisme et de la nutrition : modifications de l'appétit, hypertriglycéridémie (risque accru de pancréatite associé à l'utilisation de COC)^a, porphyrie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : lupus érythémateux disséminé^a

Affections du système nerveux : céphalées, chorée, chorée de Sydenham^a, étourdissements, migraines, névrite optique,

Affections oculaires : cataractes, accentuation de la courbure de la cornée, intolérance aux lentilles cornéennes, thrombose rétinienne

Affections de l'oreille et du labyrinthe : troubles auditifs, perte de l'ouïe liée à une otospongiose^a

Affections des organes de la reproduction et du sein : aménorrhée pendant et après le traitement, diminution possible de la lactation si le traitement commence immédiatement après l'accouchement, dysménorrhée, écoulement vaginal, hyperplasie endocervicale, métrorragie, microrragie, modifications mammaires (p. ex., sensibilité, gonflement et sécrétion), modification du flux menstruel, stérilité temporaire après l'arrêt du traitement, syndrome ressemblant au syndrome prémenstruel

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, chloasma ou mélasme pouvant persister, éruption hémorragique, éruption cutanée (allergique), érythème noueux, érythème polymorphe, *herpes gestationis*^a, hirsutisme, prurit lié à une cholestase^a, urticaire

Affections psychiatriques : dépression nerveuse, modifications de la libido, nervosité

Affections du rein et des voies urinaires : altération de la fonction rénale, syndrome rappelant une cystite

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et les polypes) : augmentation du volume des léiomyomes utérins

Affections vasculaires : hypertension^a, phénomène de Raynaud

^a Le lien entre la survenue ou l'aggravation de ces maladies et l'utilisation de COC n'a pas été établi de façon concluante.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

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

Une étude clinique multicentrique de phase 3 a évalué l'innocuité et l'efficacité de LOLO^{MD} pour prévenir une grossesse. Cette étude d'un an, non contrôlée, menée en mode ouvert et comportant un seul groupe de participantes, a regroupé 1660 femmes âgées de 18 à 45 ans qui ont reçu au moins une dose de LOLO^{MD}.

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des participantes.

Tableau 1
Effets indésirables liés au traitement rapportés chez ≥ 1 % des participantes

Classification des troubles par systèmes, appareils et organes selon MedDRA	Effet	LOLO^{MD} N = 1660 n (%)
Affections du système nerveux	Céphalées	79 (4,8)
Affections gastro-intestinales	Nausées	53 (3,2)
Affections des organes de la reproduction et du sein	Métrorragie	54 (3,3)
	Sensibilité mammaire	50 (3,0)
	Dysménorrhée	42 (2,5)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fluctuations du poids	48 (2,9)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	35 (2,1)
Affections psychiatriques	Variations de l'humeur	23 (1,4)

Le gain de poids moyen lors de la prise de LOLO^{MD} était de 1,7 lb ou 0,771 kg (ÉT \pm 9,8 lb ou 4,44 kg).

Les effets indésirables graves ayant entraîné l'abandon de l'étude étaient, entre autres : thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse ovarienne et cholécystite.

Effets indésirables ayant entraîné l'abandon de l'étude : 10,7 % des participantes ont abandonné l'étude clinique en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables survenus

chez ≥ 1 % des participantes ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient, dans l'ordre décroissant d'importance : troubles menstruels (notamment métrorragie, menstruations irrégulières, ménorragie et hémorragie vaginale) (4 %); céphalées et migraines (1 %); troubles de l'humeur (notamment variations de l'humeur, dépression et anxiété) (1 %); et fluctuations du poids (1 %). Moins de 1 % des participantes ont abandonné l'étude en raison d'une aménorrhée.

8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

Les effets indésirables rares (< 1 %) observés au cours des essais cliniques et considérés comme au moins possiblement liés à LOLO^{MD} sont les suivants :

Affections gastro-intestinales : douleur abdominale, gonflement abdominal, constipation, diarrhée, dyspepsie, gêne gastrique, gêne abdominale, reflux gastro-œsophagien pathologique, vomissements

Troubles généraux : fatigue, gonflement, intolérance médicamenteuse, irritabilité, œdème, œdème périphérique

Affections hépatobiliaires : cholécystite, cholélithiase

Investigations : résultat anormal du frottis cervical, résultat anormal d'une épreuve de laboratoire, hausse de la tension artérielle, hausse du taux d'aspartate aminotransférase (AST), augmentation de la cholestérolémie

Infections et infestations : bronchite, cervicite à VPH, infection fongique

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, augmentation de l'appétit, polyphagie, altération de la tolérance au glucose, perte de la sensation de satiété, rétention aqueuse

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur aux extrémités, spasmes musculaires

Affections du système nerveux : céphalées de tension, étourdissements, évanouissements, léthargie, migraines, somnolence

Affections oculaires : intolérance aux lentilles cornéennes, sécheresse oculaire, vision brouillée

Affections psychiatriques : altération de l'humeur, anxiété, dépression, diminution de la libido, insomnie, labilité émotionnelle, pensées suicidaires, tendance à pleurer

Affections du rein et des voies urinaires : infection des voies urinaires

Affections des organes de la reproduction et du sein : aménorrhée, atrophie mammaire, candidose vaginale, écoulement du col de l'utérus, douleur des annexes de l'utérus, douleur au mamelon, douleur pelvienne, douleur vaginale, dyspareunie, écoulement mammaire, écoulement vaginal, gonflement mammaire, hémorragie vaginale, hypertrophie mammaire, inflammation vaginale, kyste au sein, kyste ovarien, maladie fibrokystique du sein, masse au sein, mastalgie, ménorragie, menstruations irrégulières, mycose vulvovaginale, saignements

lors des relations sexuelles, saignements utérins non fonctionnels, sécheresse vulvovaginale, syndrome prémenstruel, vaginite bactérienne,

Affections respiratoires : protéinose alvéolaire, infection des voies respiratoires supérieures

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, eczéma, éruption cutanée, éruption généralisée, hyperhidrose, pigmentation des lèvres, prurit, prurit généralisé, sueurs nocturnes, texture anormale des cheveux, troubles de la pigmentation, urticaire

Affections vasculaires : bouffées de chaleur, hémorragie, hypertension, thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse

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

Dans le cadre de l'étude pivot, 80 résultats anormaux des épreuves de laboratoire (à l'exception des tests de grossesse positifs) chez 31 femmes parmi toutes les participantes traitées ont été considérés comme cliniquement significatifs, la plupart étant des hausses des taux de cholestérol et des triglycérides, et des augmentations modérées des taux d'aspartate aminotransférase (AST), d'alanine aminotransférase (ALT) et de gamma glutamyl transférase (GGT). Dans la plupart de ces cas, les valeurs élevées à la fin de l'étude étaient, en fait, inférieures aux valeurs initiales. De légères réductions des valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite étaient aussi fréquentes.

8.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)

L'innocuité et l'efficacité de LOLO^{MD} n'ont pas été établies chez les femmes âgées de moins de 18 ans.

8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés par les utilisatrices de LOLO^{MD} après la commercialisation du produit. Ces effets indésirables sont compilés à partir de rapports non sollicités et sont énumérés sans tenir compte de la fréquence et de l'établissement ou non d'un lien de causalité avec LOLO^{MD}.

Affections congénitales, familiales et génétiques : cardiopathie (congénitale)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur thoracique

Affections hépatobiliaires : trouble de la vésicule biliaire, trouble hépatique

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : faiblesse musculaire

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et les polypes) : tumeur bénigne du sein

Affections du système nerveux : anévrisme intracrânien, AVC, convulsions, épilepsie, crise épileptique tonico-clonique, hypoesthésie, paralysie

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales : accouchement prématuré, avortement spontané

Affections psychiatriques : pensées suicidaires

Affections du rein et des voies urinaires : infarctus rénal

Affections des organes de la reproduction et du sein : ménorragie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : embolie pulmonaire

Affections vasculaires : thrombose veineuse profonde, thrombose

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

L'administration concomitante de contraceptifs oraux avec d'autres médicaments peut entraîner une métrorragie et/ou modifier la réponse à l'un ou l'autre des médicaments (voir les tableaux 2 et 3). La réduction de l'efficacité du contraceptif oral, le cas échéant, est plus susceptible de survenir avec les présentations à faible dose. Il est important de connaître tous les médicaments, sous ordonnance ou en vente libre, que prend la patiente avant de prescrire un contraceptif oral.

Aucune étude en bonne et due forme n'a été effectuée sur les interactions médicament-médicament de LOLO^{MD}.

9.2 Interactions médicament-médicament

Tableau 2
Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux (CO)

Classe thérapeutique	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Antiacides		Diminution de l'absorption intestinale des progestatifs	Espacer de 2 heures la prise de ces médicaments
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation entéro-hépatique, hyperactivité intestinale	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive
	Rifabutine	Accélération du	Utiliser une autre

Classe thérapeutique	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
	Rifampicine	métabolisme des progestatifs Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes	méthode contraceptive
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfonamide Tétracyclines	Induction des enzymes microsomales hépatiques Perturbation de la circulation entéro-hépatique	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des CO et augmenter le risque d'ictère cholestatique	
Anticonvulsivants	Carbamazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Topiramate	Induction des enzymes microsomales hépatiques Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la liaison des progestatifs et de l'éthinylœstradiol à la globuline de fixation des hormones sexuelles (SHBG)	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (50 µg d'éthinylœstradiol), un autre médicament ou une autre méthode contraceptive
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs	Utiliser une autre méthode contraceptive
Hypocholestérolémiant	Clofibrate	Diminution des taux sériques de triglycérides et de cholestérol entraînant une réduction de l'efficacité des CO	Utiliser une autre méthode contraceptive
Inhibiteurs de la protéase du VHC	Télaprévir	Mécanisme incertain, peut-être attribuable à un effet sur les transporteurs GI, entraînant une diminution de l'aire sous	L'exposition à l'éthinylœstradiol a été réduite lors de la prise concomitante de télaprévir; utiliser des

Classe thérapeutique	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
		la courbe (ASC) de l'éthinylœstradiol	méthodes contraceptives non hormonales d'appoint lorsque les contraceptifs hormonaux sont utilisés en même temps que le téléprévir
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Ritonavir	Induction des enzymes microsomales hépatiques	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode contraceptive
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomales hépatiques	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode contraceptive
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Benzodiazépines Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomales hépatiques	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive ou un contraceptif oral à plus forte dose.
Autres médicaments	Antihistaminiques Analgésiques Antimigraineux Phénylbutazone Vitamine E	Réduction signalée de l'efficacité des CO À confirmer	
	Bosentan	Induction des enzymes microsomales hépatiques	Envisager le remplacement du CO par une méthode contraceptive non hormonale ou l'utilisation d'une méthode contraceptive barrière d'appoint

Tableau 3
Médicaments dont l'action est modifiée par les contraceptifs oraux (CO)

Classe thérapeutique	Médicament	Modification de l'action de l'autre médicament	Mesure proposée
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol et d'acétaldéhyde	Utiliser avec prudence
Agonistes alpha ₂ -adrénergiques	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif	Utiliser avec prudence
Anticoagulants	Tous	Les CO augmentent les facteurs de coagulation et réduisent l'efficacité des anticoagulants. Ils peuvent toutefois en potentialiser l'action chez certaines patientes.	Utiliser une autre méthode contraceptive
Anticonvulsivants	Tous	Les œstrogènes peuvent accroître le risque de crises convulsives	Utiliser une autre méthode contraceptive
	Lamotrigine	La diminution du taux de lamotrigine peut occasionner des crises convulsives	Utiliser une autre méthode contraceptive
Antidiabétiques	Hypoglycémiantes oraux et insuline	Les CO peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie	Utiliser un œstroprogestatif oral à faible dose ou une autre méthode contraceptive Surveiller la glycémie
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthildopa	Les œstrogènes favorisent la rétention sodée; les progestatifs n'ont aucun effet	Utiliser des CO à faible dose d'œstrogène ou utiliser une autre méthode contraceptive
	Bêtabloquants	Augmentation de l'effet du médicament (ralentissement du métabolisme)	Ajuster la dose du médicament au besoin Surveiller l'état cardiovasculaire
Antipyrétiques	Acétaminophène	Accélération du métabolisme et de la clairance rénale	Il faudra peut-être augmenter la dose du médicament
	Antipyrine	Perturbation du métabolisme	Réduire la dose du médicament
	AAS	L'AAS peut avoir moins d'effet chez les femmes recevant un traitement de courte durée par un contraceptif oral	Lors d'un traitement de longue durée par l'AAS, il faudra peut-être en augmenter la dose
Acide aminocaproïque		Théoriquement, un état d'hypercoagulabilité pourrait survenir puisque les CO augmentent les facteurs de coagulation	Éviter d'utiliser ces deux médicaments en même temps

Classe thérapeutique	Médicament	Modification de l'action de l'autre médicament	Mesure proposée
Bêtamimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments	Ajuster la dose du médicament au besoin L'arrêt de la prise du CO peut entraîner une activité excessive du médicament
Caféine		Les CO peuvent amplifier les effets de la caféine, car les CO perturbent le métabolisme hépatique de la caféine	Utiliser avec prudence
Hypocholestérolémians	Clofibrate	Les CO peuvent exercer un effet antagoniste; ils peuvent aussi accélérer le métabolisme du clofibrate	Il faudra peut-être augmenter la dose du clofibrate
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée de la concentration sérique	Il faudra peut-être diminuer la dose
Cyclosporine		Risque d'augmentation de la concentration de cyclosporine et d'hépatotoxicité	Surveiller la fonction hépatique Il faudra peut-être diminuer la dose de cyclosporine
Acide folique		Il a été rapporté que les CO altéraient le métabolisme des folates	La patiente devra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément d'acide folique
Mépéridine		Augmentation possible de l'effet analgésique et dépression du SNC par suite du ralentissement du métabolisme de la mépéridine	Utiliser cette association avec prudence
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments semblables	L'œstrogène potentialise l'effet hyperprolactinémique de ces médicaments	Utiliser d'autres médicaments ou un CO à plus faible dose En présence de galactorrhée ou d'hyperprolactinémie, utiliser une autre méthode contraceptive
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxi de Lorazépam Oxazépam Diazépam	Augmentation de l'effet (accélération du métabolisme)	Utiliser avec prudence
Théophylline	Tous	Diminution de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité	Utiliser avec prudence Surveiller les concentrations de théophylline

Classe thérapeutique	Médicament	Modification de l'action de l'autre médicament	Mesure proposée
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (et d'autres peut-être)	Accroissement des effets indésirables, p. ex., dépression	Utiliser avec prudence
Vitamine B ₁₂		Il a été rapporté que les CO réduisent les concentrations sériques de vitamine B ₁₂	La patiente devra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément de vitamine B ₁₂

Des études ont évalué l'administration concomitante de plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex., le ritonavir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex., la névirapine) et des contraceptifs oraux hormonaux combinés. Des modifications significatives (augmentations ou diminutions) de la valeur moyenne de l'aire sous la courbe (ASC) de l'oestrogène et du progestatif et une perturbation potentielle du métabolisme hépatique ont été notées dans certains cas, ce qui pourrait nuire à l'efficacité et à l'innocuité des contraceptifs oraux. Les professionnels de la santé devraient consulter les renseignements approuvés concernant les interactions médicament-médicament de chacun des inhibiteurs de la protéase du VIH.

Administration concomitante contre-indiquée

Il a été démontré que l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir avec ou sans dasabuvir (médicaments antiviraux à action directe) sont associés à des hausses du taux d'ALT dépassant 5 à plus de 20 fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez les femmes en bonne santé et les femmes infectées par le VHC qui prennent des médicaments contenant de l'éthinylœstradiol, comme les COC (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

9.3 Interactions médicament-aliment

Les comprimés LOLO^{MD} peuvent être pris sans tenir compte des repas.

L'ingestion d'aliments en même temps que la prise d'un comprimé du contraceptif combiné LOLO^{MD} n'a pas modifié la concentration maximale de noréthindrone et a augmenté de 24 % le degré d'absorption; la concentration maximale d'éthinylœstradiol a diminué de 23 % et le degré d'absorption n'a pas changé.

L'ingestion d'aliments en même temps que la prise d'un comprimé du contraceptif LOLO^{MD} contenant de l'éthinylœstradiol seulement a diminué de 31 % la concentration maximale d'éthinylœstradiol et n'a pas modifié le degré d'absorption.

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

Les produits à base de millepertuis (*hypericum perforatum*) peuvent entraîner l'induction des enzymes hépatiques (cytochrome P450) et du transporteur p-glycoprotéine ainsi que réduire l'efficacité des contraceptifs stéroïdiens, entraînant aussi, de ce fait, une métrorragie.

9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

L'interprétation des résultats des épreuves de laboratoire doit tenir compte de la prise d'un contraceptif oral. Les paramètres suivants sont modifiés :

Fonction hépatique

Aspartate aminotransférase (AST) sérique – Augmentations variables rapportées
Phosphatase alcaline et gamma-glutamine transférase (GGT) – Augmentations légères

Coagulation

Augmentations minimales de la valeur des paramètres tels que le taux de prothrombine et les taux des facteurs VII, VIII, IX et X

Fonction thyroïdienne

Augmentation de la concentration de la protéine fixant la thyroxine comme l'indiquent la hausse du taux de thyroxine sérique totale et la diminution de la fixation de la T3 aux résines

Lipoprotéines

Possibilité de légères modifications des fractions lipoprotéiniques du cholestérol, mais leur importance clinique n'a pas été démontrée

Gonadotrophines

Inhibition des taux de LH et de FSH par les contraceptifs oraux; attendre 2 semaines après l'arrêt des contraceptifs oraux avant de faire les dosages

Tolérance au glucose

Résultat de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale inchangé ou légèrement diminué

Histologie et cytologie

Aviser les anatomopathologistes que la patiente prend des contraceptifs oraux lors des demandes d'examen de tissus prélevés chirurgicalement ou de frottis cervicaux (test Pap)

9.6 Interactions médicament-style de vie

Aucune étude n'a été effectuée concernant les effets de LOLO^{MD} sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner une machine.

Avantages non contraceptifs des contraceptifs oraux

Plusieurs avantages en plus de la contraception ont été rapportés :

1. L'utilisation de contraceptifs oraux combinés réduit l'incidence du cancer de l'endomètre et des ovaires
2. L'utilisation de contraceptifs oraux réduit le risque des affections bénignes du sein et, de ce fait, diminue la fréquence des biopsies du sein
3. L'utilisation de contraceptifs oraux réduit le risque de kystes ovariens fonctionnels
4. L'utilisation de contraceptifs oraux est associée à des saignements menstruels moins abondants et à des cycles plus réguliers, ce qui réduit le risque d'anémie ferriprive

5. L'utilisation de contraceptifs oraux peut réduire l'intensité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel, et atténuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres troubles liés aux hormones androgènes
6. L'utilisation de contraceptifs oraux réduit l'incidence des maladies inflammatoires pelviennes aiguës et, de ce fait, réduit la fréquence des grossesses ectopiques
7. L'utilisation de contraceptifs oraux peut avoir des effets bénéfiques sur l'endométriose

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Comme d'autres contraceptifs oraux combinés, LOLO^{MD} agit en supprimant l'activité des gonadotrophines, ce qui entraîne la suppression de la croissance folliculaire et l'inhibition de l'ovulation. Les autres actions comprennent des modifications de la glaire cervicale (ayant pour effet de faire obstruction à la pénétration des spermatozoïdes dans l'utérus) et des modifications de l'endomètre (ayant pour effet de réduire la possibilité de nidation).

10.2 Pharmacodynamique

Aucune étude n'a porté sur la pharmacodynamie de LOLO^{MD}.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4
Résumé des paramètres pharmacocinétiques de LOLO^{MD} (n = 15)

Schéma posologique	Durée de l'étude (jours)	Substance	Moyenne arithmétique ^a (% CV) pour chaque paramètre pharmacocinétique				
			C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	ASC _{0-24h} (pg/mL·h)	C _{min} (pg/mL)	C _{moy} (pg/mL)
Prise d'un seul comprimé du contraceptif combiné LOLO ^{MDc}	1	NE	7360 (21)	1,7 (1,3-6,0)	33 280 (33)	--	--
		EE	50,9 (27)	1,3 (1,0-6,0)	389,9 (27)	--	--
		SHBG	--	--	--	54,8 (33) ^b	--
Prise d'un comprimé par jour du contraceptif combiné LOLO ^{MDd} x 24 jours	24	NE	13 900 (34)	1,3 (0,7-3,0)	84 160 (41)	917 (84)	3510 (41)
		EE	71,3 (33)	1,3 (0,3-2,0)	621,3 (41)	10,0 (92)	25,9 (41)
		SHBG	--	--	--	109 (38)	--
Prise d'un comprimé par jour du contraceptif combiné LOLO ^{MD} x 24 jours et d'un comprimé par jour d'EE seulement ^d x 2 jours	26	EE	49,9 (34)	1,3 (0,7-3,0)	403,6 (50)	--	--

EE : éthinylœstradiol; NE : noréthindrone; SHBG = globuline de fixation des hormones sexuelles (nmol/L)

C_{max} = concentration plasmatique maximale (pg/mL); t_{max} = temps pour atteindre la C_{max} (h); ASC_{0-24h} = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps de 0 à 24 heures (pg·h/mL); C_{min} = concentration plasmatique minimale (pg/mL); C_{moy} = concentration plasmatique moyenne = ASC_{0-24h}/24 (pg/mL); % CV = coefficient de variation (%)

^a La valeur médiane (plage) est rapportée pour le t_{max}

^b La C_{min} de la SHBG est la concentration minimale avant la dose

^c Les comprimés du contraceptif LOLO^{MD} combiné contiennent 1 mg d'acétate de noréthindrone et 10 µg d'éthinylœstradiol

^d Les comprimés du contraceptif LOLO^{MD} à base d'EE seulement contiennent 10 µg d'éthinylœstradiol

Absorption : Après l'administration orale, l'acétate de noréthindrone est désacétylé rapidement et totalement en noréthindrone, et le devenir de l'acétate de noréthindrone est le même que celui de la noréthindrone administrée par voie orale. L'acétate de noréthindrone et l'éthinylœstradiol contenus dans le comprimé LOLO^{MD} sont rapidement absorbés et les concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes 1 à 2 heures après l'administration de la dose. Ces deux substances subissent un métabolisme de premier

passage après l'administration orale, ce qui donne une biodisponibilité absolue d'environ 64 % pour la noréthindrone et de 55 % pour l'éthinylœstradiol.

La vitesse d'absorption de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol des comprimés LOLO^{MD} renfermant 1 mg d'acétate de noréthindrone et 10 µg d'éthinylœstradiol est plus lente que celle de la suspension de noréthindrone/solution d'éthinylœstradiol, mais le degré d'absorption est équivalent.

La biodisponibilité de l'éthinylœstradiol des comprimés LOLO^{MD} à base d'éthinylœstradiol seulement est équivalente à celle d'une solution d'éthinylœstradiol.

Les profils pharmacocinétiques plasmatiques de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol et la concentration sérique de la SHBG après l'administration de multiples doses de LOLO^{MD} ont été déterminés chez 15 femmes volontaires en bonne santé. Les concentrations plasmatiques moyennes sont illustrées ci-dessous (figures 1 et 2), et les paramètres pharmacocinétiques sont présentés dans le tableau 4.

Les valeurs de la C_{max} de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone étaient augmentées par un facteur de 1,4 et de 1,9, respectivement, après l'administration des comprimés du contraceptif combiné LOLO^{MD} pendant 24 jours par rapport à l'administration d'une dose unique. Les valeurs de l' ASC_{0-24h} de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone étaient augmentées par un facteur de 1,6 et de 2,5, respectivement, après l'administration des comprimés du contraceptif combiné LOLO^{MD} pendant 24 jours par rapport à l'administration d'une dose unique. Les concentrations de noréthindrone avaient plus que doublé au jour 24 en raison de l'accumulation et de l'augmentation de la concentration de la SHBG. L'éthinylœstradiol et la noréthindrone ont atteint l'état d'équilibre au jour 5 et au jour 13, respectivement.

Figure 1
Courbe de la concentration plasmatique moyenne d'éthinylœstradiol en fonction du temps après l'administration orale d'une dose unique et de doses multiples de LOLO^{MD} chez des femmes volontaires en bonne santé (n = 15)

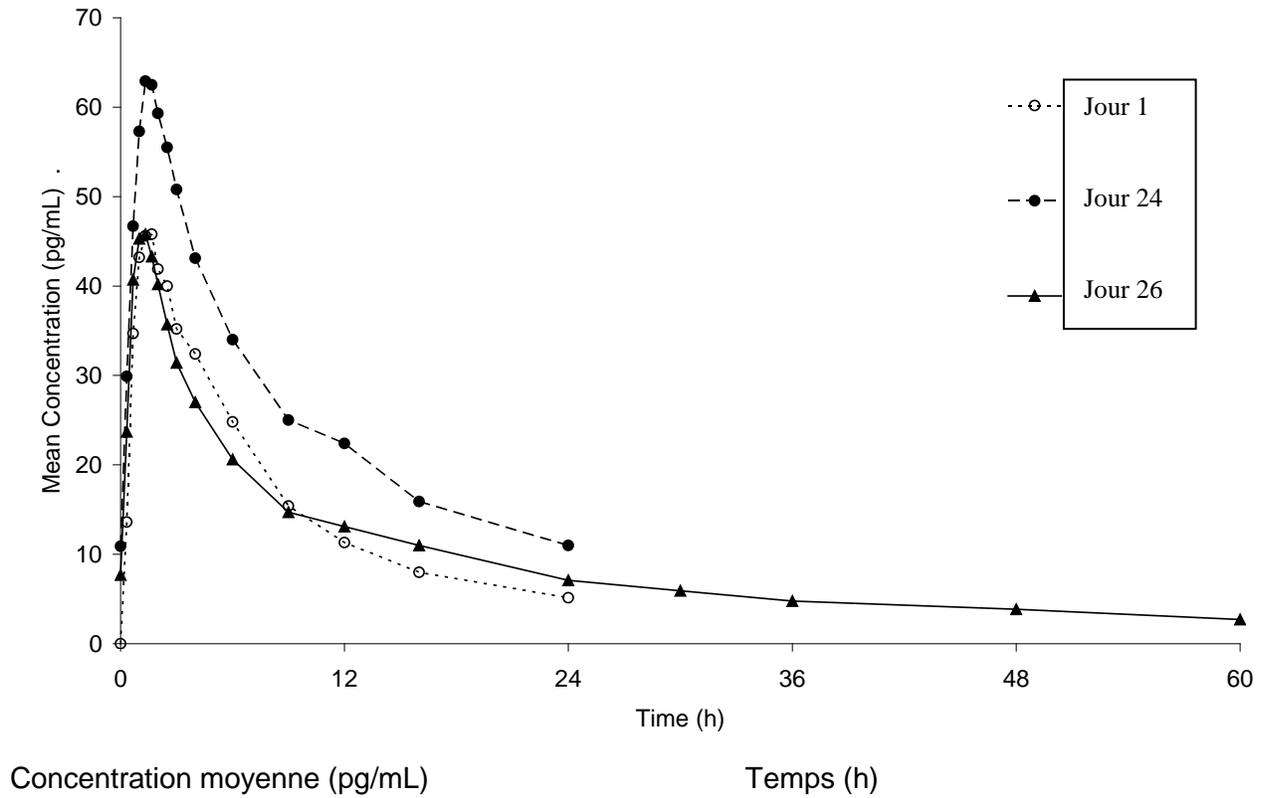
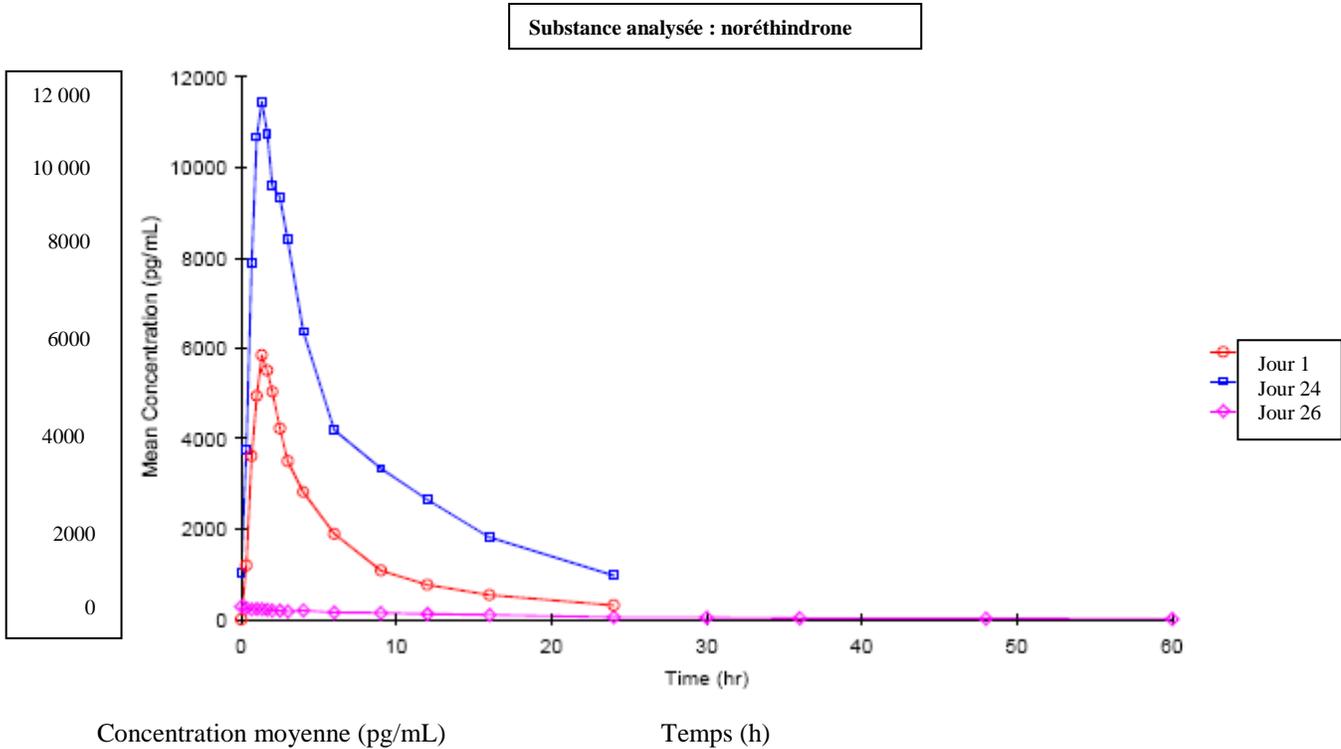


Figure 2
Courbe de la concentration plasmatique moyenne de noréthindrone en fonction du temps après l'administration orale d'une dose unique et de doses multiples de LOLO^{MD} chez des femmes volontaires en bonne santé (n = 15)



Distribution : Les volumes de distribution de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol varient de 2 à 4 L/kg. La fixation des deux stéroïdes aux protéines plasmatiques est importante (> 95 %); la noréthindrone se lie à l'albumine et à la SHBG, alors que l'éthinylœstradiol se lie seulement à l'albumine. Même si l'éthinylœstradiol ne se lie pas à la SHBG, il induit la synthèse de la SHBG.

Métabolisme : La noréthindrone subit une biotransformation importante, principalement par une réduction, suivie d'une sulfoconjugaison et d'une glucuronidation. La majorité des métabolites circulants est constituée de sulfoconjugués, alors que la majorité des métabolites urinaires est constituée de glucuroconjugués. Une faible partie de l'acétate de noréthindrone est métabolisée en éthinylœstradiol.

L'éthinylœstradiol subit aussi une biotransformation importante par oxydation et par sulfoconjugaison et glucuronidation. Les sulfoconjugués sont les principaux métabolites circulants de l'éthinylœstradiol et les glucuroconjugués prédominent dans l'urine. Le principal métabolite oxydatif est le 2-hydroxy éthinylœstradiol, formé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Une fraction du métabolisme de premier passage de l'éthinylœstradiol surviendrait dans la muqueuse gastro-intestinale. Le métabolisme de l'éthinylœstradiol peut aussi suivre un cycle entérohépatique.

Élimination : La noréthindrone et l'éthinylœstradiol sont excrétés dans l'urine et dans les fèces, principalement sous forme de métabolites. Les valeurs de la clairance plasmatique de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol sont similaires (environ 0,4 L/h/kg). Les demi-vies d'élimination de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol après l'administration des comprimés contenant 1 mg d'acétate de noréthindrone et 10 µg d'éthinylœstradiol sont d'environ 10 heures et 16 heures, respectivement.

Populations particulières et états pathologiques

Origine ethnique : L'effet de la race sur le devenir de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol après l'administration de LOLO^{MD} n'a pas été évalué.

Insuffisance hépatique : L'effet de la maladie hépatique sur le devenir de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol après l'administration de LOLO^{MD} n'a pas été évalué. Cependant, le métabolisme de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone peut être inadéquat chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

Insuffisance rénale : L'effet de la maladie rénale sur le devenir de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol après l'administration de LOLO^{MD} n'a pas été évalué. Chez les femmes non ménopausées atteintes d'insuffisance rénale chronique sous dialyse péritonéale qui ont reçu de multiples doses d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone, les concentrations plasmatiques d'éthinylœstradiol étaient supérieures et les concentrations de noréthindrone étaient similaires à celles obtenues chez les femmes non ménopausées ayant une fonction rénale normale.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver ce médicament et tous les médicaments hors de la portée des enfants.
Conserver à une température ambiante contrôlée (20 à 25 °C).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Jeter toute portion inutilisée ou inutilisable conformément à la réglementation locale.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

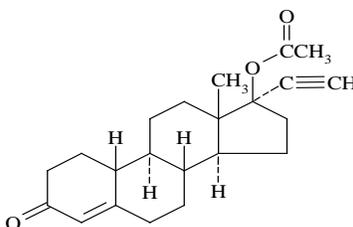
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : acétate de noréthindrone

Nom chimique : (17 α)-17-(acétyloxy)-19-norprégn-4-en-20-yne-3-one [M2.3.S.1.1]

Formule moléculaire et poids moléculaire : C₂₂H₂₈O₃ et 340,07

Formule développée :



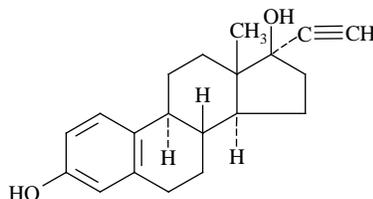
Propriétés physicochimiques : Solide blanc ayant un point de fusion entre 157 et 163 °C, facilement soluble dans le dioxane, faiblement soluble dans l'éther et insoluble dans l'eau. L'acétate de noréthindrone est un progestatif unique synthétisé à partir de stéroïdes végétaux, qui peuvent inclure le soja. Le soja n'est pas présent dans le produit médicamenteux final.

Dénomination commune : éthinyloestradiol

Nom chimique : (17 α)-éthynyl-1,3,5(10)-estatriène-3,17- β -diol

Formule moléculaire et poids moléculaire : C₂₀H₂₄O₂ et 296,41

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre fine cristalline, inodore, insoluble dans l'eau, mais soluble dans les huiles végétales et les solvants organiques. L'éthinyloestradiol est synthétisé à partir de stéroïdes végétaux, qui peuvent inclure le soja. Le soja n'est pas présent dans le produit médicamenteux final.

14 ESSAIS CLINIQUES

Renseignements généraux

Le tableau suivant présente les taux de grossesse rapportés pour différentes formes de contraception et en l'absence de contraception. Les taux rapportés représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes en une année.

Grossesses rapportées par 100 femmes par année :

Contraceptif oral combiné	moins de 1 à 3*
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Condom avec mousse ou gel spermicide	1 à 6
Contraceptif oral à faible dose (mini-pilule)	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec mousse ou gel spermicide	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique (méthode rythmique), tous les types	2 à 20
Aucune méthode de contraception	60 à 85

* Selon les résultats d'une étude clinique, environ 3 femmes sur 100 pourraient devenir enceintes au cours de la première année d'utilisation de LOLO^{MD}.

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Un essai clinique multicentrique d'un an (treize cycles de 28 jours), mené en mode ouvert auprès de 1582 femmes âgées de 18 à 45 ans, a évalué l'innocuité et l'efficacité de LOLO^{MD} pendant l'équivalent de 15 591 cycles évaluables de 28 jours d'exposition au médicament. Dans le cadre de cette étude, 1270 femmes âgées de 18 à 35 ans ont participé à l'évaluation de l'efficacité de LOLO^{MD}, ce qui correspond à 12 482 cycles de 28 jours évaluables d'exposition au médicament. Les femmes inscrites à cet essai étaient d'origine caucasienne (74,9 %), afro-américaine (11,8 %), hispanique (9,8 %), asiatique (1,3 %) et autres (2,2 %). Les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 35 kg/m² ont été exclues de l'essai. Le poids corporel des participantes ayant reçu le médicament variait entre 40,4 et 117,9 kg, le poids moyen étant de 68 kg. Parmi les participantes à cet essai, 51 % n'utilisaient pas une méthode contraceptive hormonale juste avant leur inscription à l'étude. Parmi les participantes qui ont reçu le médicament, 13,7 % ont été perdues de vue au cours du suivi, 10,7 % ont cessé le traitement en raison d'un effet indésirable et 8,9 % ont abandonné l'essai en retirant leur consentement.

Tableau 5
Données démographiques des participantes

Numéro de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de participantes	Âge moyen (plage)	Poids moyen (plage)	Sexe
RR-03108	Essai multicentrique non comparatif	LOLO ^{MD} x 13 cycles	1582	28,6 ans (18 à 45,9 ans)	68 kg (40,4 à 117,9 kg)	Femmes

14.2 Résultats de l'essai

Le taux de grossesse (indice de Pearl [IP]) chez les femmes âgées de 18 à 35 ans était de 2,92 grossesses par 100 années-femmes d'utilisation (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,94 à 4,21), établi en fonction de 28 grossesses survenues dans la période comprise entre le début du traitement et le septième jour après la dernière dose de LOLO^{MD} (voir le tableau 6). Les cycles sans conception, mais au cours desquels les participantes avaient utilisé une méthode contraceptive d'appoint, n'ont pas été inclus dans le calcul de l'IP. L'IP inclut les femmes qui n'ont pas pris le médicament conformément aux directives.

Tableau 6
Résultats de l'essai – Efficacité contraceptive

	LOLO ^{MD}		
	Tous les âges N* = 1555	18 à 35 ans N* = 1270	36 à 45 ans N* = 285
Nombre de grossesses	28	28	0
Nombre de cycles de traitement de 28 jours	15 591	12 482	3109
Indice de Pearl	2,33 (IC à 95 % : 1,55 à 3,37)	2,92 (IC à 95 % : 1,94 à 4,21)	0

* N = nombre de femmes ayant des cycles évaluable

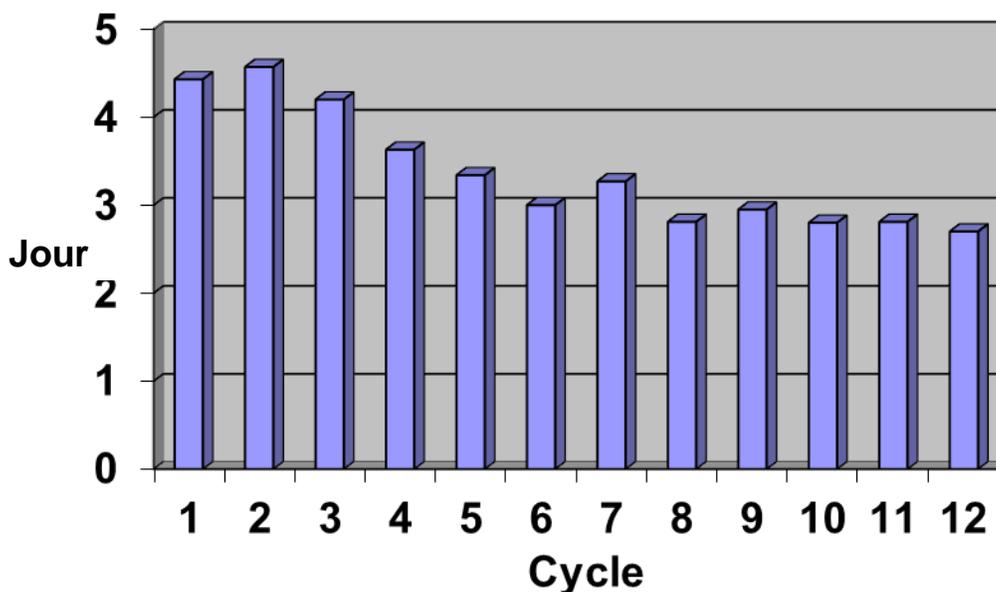
Profil des saignements

L'essai clinique visant à évaluer l'efficacité de LOLO^{MD} a aussi évalué les saignements prévus ainsi que les métrorragies et/ou les microrragies imprévues. Dans l'ensemble, cet essai clinique de 12 mois (N = 1582 femmes ayant fait l'objet d'au moins une évaluation après la fin du traitement) correspond à plus de 15 000 cycles d'exposition au médicament.

Total des saignements/microrragies (prévus et imprévus)

Le nombre moyen de jours de saignements/microrragies (prévus et imprévus) était de 3,8 jours par cycle et a généralement diminué tout au long de l'étude, du cycle 2 au cycle 12 (voir la figure 3).

Figure 3 : Nombre moyen de jours de saignements par cycle (N = 1582)



Saignements/microrragies prévus (saignements de retrait)

Les saignements et/ou microrragies prévus (saignements de retrait) sont demeurés relativement constants tout au long de cet essai d'un an, la moyenne étant de moins de 2 jours par cycle compte tenu de toutes les participantes et de tous les cycles. L'incidence des saignements de retrait a diminué au cours de l'essai, passant de 43 % des participantes au cycle 1 à 22 % au cycle 13. L'incidence et la durée des saignements de retrait avaient tendance à être plus élevées chez les nouvelles utilisatrices de contraceptifs oraux que chez les femmes qui avaient changé de médicament.

L'intensité des saignements a été définie au moyen d'un score de 0 à 3 où 0 = absents, 1 = légers; 2 = normaux et 3 = abondants. La moyenne des valeurs médianes de l'intensité globale des saignements de retrait était de 1,53 du cycle 2 au cycle 13.

Métrorragies et microrragies imprévues (MT/MCI)

Le nombre moyen de jours de MT/MCI par cycle a diminué au cours de l'étude passant de 3,2 jours au cycle 2 à 1,8 jour au cycle 13. La durée moyenne tout au long de l'étude était de 2,6 jours/cycle.

En tout, 1257 participantes (85,9 %) ont eu des MT/MCI à un moment donné au cours des cycles 2 à 13 dans le cadre de cet essai. L'incidence des MT/MCI a été la plus élevée au cours du cycle 2 (53 %) et la plus faible au cycle 13 (36 %).

Les participantes ont rapporté en moyenne 0,53 épisode de MT/MCI par cycle au cours de l'essai. Le score moyen de l'intensité maximale des MT/MCI était de 1,6 du cycle 2 au cycle 13. Dans tous les sous-groupes (première utilisation, changement de médicament, 18 à 35 ans et 36 à 45 ans), le nombre d'épisodes par cycle de MT/MCI, de microrragie seulement et de métrorragie seulement a diminué tout au long de l'étude. L'incidence des MT/MCI, le nombre moyen d'épisodes et l'intensité moyenne des MT/MCI étaient plus élevés chez les femmes âgées de 18 à 35 ans que chez celles âgées de 36 à 45 ans. Les paramètres des MT/MCI tels que l'incidence et le nombre d'épisodes, ainsi que l'intensité maximale, avaient tendance à être plus élevés chez les nouvelles utilisatrices que chez les participantes ayant changé de médicament, et ont diminué au cours de l'étude.

Aménorrhée

L'incidence d'aménorrhée (absence de saignements tout au long du cycle) au cours des cycles 1 à 3 était d'environ 30 % à 32 %, et a augmenté jusqu'à 49 % au cycle 13. En règle générale, l'incidence de l'aménorrhée était plus élevée chez les participantes plus âgées (36 à 45 ans), ainsi que chez les femmes qui avaient changé de médicament par rapport aux nouvelles utilisatrices.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacologie détaillée

Pour de plus amples renseignements, voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action.**

La noréthindrone (NE) et l'éthinylœstradiol (EE) ont fait l'objet d'évaluations biologiques approfondies au cours des quarante dernières années. Il a été estimé à plusieurs reprises, à l'aide du test de Clauberg chez les lapines, que la noréthindrone administrée par voie orale avait une activité progestative au moins 10 fois plus élevée que celle de la progestérone administrée par injection. Seules une activité œstrogénique légère ainsi qu'une certaine activité androgène (9 % de l'activité de la méthyltestostérone) ont été observées. Il a été démontré à l'aide du test de kératinisation vaginale chez les rates que l'éthinylœstradiol était un peu plus actif que le 17R-œstradiol.

L'association noréthindrone/éthinylœstradiol, selon le rapport 1,0/0,035, ajoutée aux aliments des rates pendant 22 jours à la dose de 0,15 mg/kg, a été efficace pour réduire les portées au cours d'une période de 15 jours de cohabitation avec des mâles fertiles. Après la fin de la période de traitement, les rates ont recouvré leur fertilité.

Cette association NE/EE a un profil endocrinien présentant des caractéristiques œstrogéniques, progestatives et antigonadotrophiques. Chez les rates, un effet utéroprogestatif a été nettement démontré à une dose totale administrée par voie orale variant entre 0,1 et 0,4 µg. Chez les lapines, un indice McPhail de 2,6 a été enregistré à une dose totale de 0,8 mg de cette association progestatif/œstrogène administrée par voie orale. Une dose totale de 450 µg (fondée sur le contenu en EE) inhibe complètement l'hypertrophie ovarienne compensatrice chez les rates après une ovariectomie unilatérale.

Études sur la toxicité de l'acétate de noréthindrone (AN) chez l'animal

La dose létale 50 (LD₅₀) de l'AN administré par voie intrapéritonéale à des rats était supérieure à 1000 mg par kg de poids corporel. Le médicament n'a pas causé d'effets toxiques ni

d'anomalies lorsqu'une dose unique de 30 mg a été administrée par voie orale à des chiens. L'administration d'AN incorporé dans les aliments chez les rats sur une période de 41 semaines a entraîné des réductions de la quantité d'aliments ingérés et du poids corporel comparables à celles observées après l'administration de noréthindrone. Les animaux ont reçu des doses quotidiennes moyennes de 6, 14 et 27 mg par kg de poids corporel.

Les valeurs de l'hématocrite et de l'hémoglobine ainsi que le nombre de leucocytes n'ont pas été touchés de façon perceptible. Les valeurs du cholestérol étaient faibles chez tous les animaux ayant reçu les aliments médicamenteux, mais tous les autres dosages microchimiques (minéraux, transaminases, protéines, bilirubine, glucose et azote uréique) étaient normaux. L'examen histologique des tissus a montré une réduction de la fonction des testicules et des vésicules séminales ainsi qu'une atrophie de l'hypophyse et des surrénales aux deux doses les plus élevées. Une atrophie des cellules hépatiques et plusieurs altérations de moindre importance ont aussi été notées.

Les résultats indiquent que dans le cadre d'une utilisation continue à long terme, l'AN est aussi bien toléré que la noréthindrone.

Utilisation à long terme de la noréthindrone chez le singe

L'administration orale à long terme de noréthindrone à des guenons rhésus a entraîné des modifications temporaires de la fonction ovarienne. Six et douze guenons ont reçu une dose de 2,5 mg par jour pendant 21 jours à chaque cycle pendant deux ans et un an, respectivement, ce qui est comparable à une dose quotidienne de 25 mg administrée pendant huit et quatre ans chez l'humain. Des analyses approfondies du sang, de la moelle osseuse et de divers autres tissus et organes, en particulier les ovaires, ont été réalisées. Les seules différences dignes de mention entre les témoins et les guenons traitées touchaient les organes génitaux et l'hypophyse. Les guenons traitées ne se différenciaient aucunement des témoins quant à l'état de santé général, la vivacité et le comportement. Les saignements apparaissaient habituellement le troisième ou le quatrième jour après l'arrêt du traitement chaque mois et duraient trois ou quatre jours; ces saignements n'étaient jamais abondants.

Les ovaires des guenons traitées pendant un ou deux ans étaient petits, blanchâtres et n'avaient que de petits follicules visibles; aucun signe de rupture récente ou de corps jaune n'était apparent. L'épithélium germinatif était intact, et les couches de follicules primordiaux et de jeunes follicules autour des ovocytes semblaient normales. À l'intérieur de la couche corticale se trouvaient des follicules vésiculaires de petite et de moyenne taille, de nombreux follicules atrésiques et des résidus de vieux follicules. Les follicules se sont développés normalement jusqu'au stade vésiculaire et ont dégénéré avant d'atteindre leur pleine croissance préovulatoire.

Les ovocytes semblaient normaux à tous les stades du développement jusqu'à la dernière étape préovulatoire au cours de laquelle la maturation a été inhibée. L'utérus des guenons traitées montrait un endomètre prolifératif sans modification déciduale du stroma. Le vagin montrait une kératinisation épithéliale modérée ou importante. Les glandes mammaires étaient à l'état de repos. Une réduction des cellules basophiles a été observée dans l'hypophyse des guenons traitées.

Les cycles ovulatoires normaux sont réapparus peu de temps après l'arrêt de la médication. La peau sexuelle est devenue plus rouge, l'épithélium vaginal a subi une forte carnification au cours de l'ovulation, et des corps jaunes se sont développés dans les ovaires. Le nombre et l'aspect des ovules étaient normaux, ainsi que le taux d'atrésie. L'endomètre était prolifératif ou

sécrétoire. Les guenons ont recouvré leur fertilité. Le taux de conception dans le groupe des guenons traitées se comparaient favorablement à celui dans le groupe des témoins. Les bébés des guenons traitées étaient tous normaux à la naissance et les femelles se sont développées normalement.

En résumé, ces études ont permis de conclure que l'administration continue de noréthindrone pendant un an et deux ans supprimait l'ovulation sans causer d'effets permanents sur la fonction ovarienne et la fertilité des guenons.

Toxicité chronique de la noréthindrone administrée par voie orale chez le singe

Les études sur la toxicité chronique de la noréthindrone administrée par voie orale ont été menées chez 8 singes rhésus immatures – 4 mâles et 4 femelles. La noréthindrone a été administrée à raison de 2,5 mg/kg/jour, cinq jours par semaine, pendant 183 jours. Aucun signe macroscopique ou microscopique de toxicité du médicament n'a été révélé par les analyses sanguines, les biopsies et les autopsies. Tel qu'il pouvait être prévu, une atrophie testiculaire a été notée chez les mâles. Des signes d'une stimulation hormonale ont été observés sur la peau sexuelle et les glandes mammaires des animaux des deux sexes ainsi que sur la muqueuse utérine des femelles.

Études sur l'administration à long terme par voie orale du contraceptif combiné

Chien

Une association d'acétate de noréthindrone et d'éthinylœstradiol selon un rapport de 50:1 a été administrée par voie orale pendant 7 ans à raison de 0,051, 0,51 et 1,275 mg/kg/jour (soit l'équivalent de 1, 10 et 25 fois la dose administrée chez l'humain) au cours de cycles de 28 jours (administration de l'association pendant 21 jours suivie du retrait du médicament pendant 7 jours). Le groupe témoin et les trois groupes de traitement comportaient 16 chiennes.

Toutes les chiennes ont été évaluées quotidiennement. Le poids corporel a été noté chaque semaine. Des examens des glandes mammaires ont été effectués une fois par mois. Des examens ophtalmoscopiques (technique indirecte) ont été réalisés tous les six mois. Des tests de coagulation ont été effectués chez toutes les chiennes deux fois pendant la phase de contrôle, six fois la première année et tous les six mois par la suite. L'excrétion urinaire de stéroïdes a été mesurée une fois au cours de la phase de contrôle et annuellement par la suite.

Une chienne du groupe témoin et 9 chiennes traitées sont mortes ou ont été euthanasiées *in extremis* au cours de l'étude. À la fin de cette étude de 7 ans, le nombre de chiennes survivantes dans chaque groupe s'est établi comme suit : 15, 15, 14 et 10 dans le groupe témoin et les groupes ayant reçu 0,051, 0,51 et 1,275 mg/kg/jour, respectivement. Quatre chiennes ont subi une hystérectomie au cours de l'étude : une dans le groupe à 0,051 mg/kg/jour, une dans le groupe à 0,51 mg/kg/jour et deux dans le groupe à 1,275 mg/kg/jour. À la fin de cette étude de 7 ans, des nodules étaient palpables dans le tissu mammaire de 5 témoins, de 5 chiennes du groupe à 0,051 mg/kg/jour, de 6 chiennes du groupe à 0,51 mg/kg/jour et de 6 chiennes du groupe à 1,275 mg/kg/jour. Dans bien des cas, les nodules ont disparu après différentes périodes de temps. Dans de rares cas seulement, le diamètre des nodules a atteint ou dépassé 10 mm, et souvent, le devenir de ces nodules indiquait qu'ils étaient de nature kystique.

L'alopecie a été plus fréquente chez les chiennes traitées que chez les témoins. Un écoulement vaginal rouge ou brun est survenu plus souvent chez les témoins et les chiennes ayant reçu la dose de 0,051 mg/kg/jour, mais a aussi été observé, quoique rarement, chez les chiennes ayant reçu les doses de 0,51 et de 1,275 mg/kg/jour, après le 18^e mois de l'étude. Le gain de poids a été supérieur chez les chiennes traitées comparativement aux témoins. Aucune modification

considérée comme liée au traitement n'a été observée quant au développement mammaire, au comportement ou à l'excrétion urinaire de stéroïdes. Les concentrations de fibrinogène étaient un peu plus élevées chez les chiennes traitées par rapport aux témoins au cours de la 6^e et de la 7^e année de l'étude. Aucune autre modification inhabituelle n'a été constatée dans les tests de coagulation.

Les examens ophtalmologiques ont révélé des modifications oculaires chez plusieurs chiennes de chaque groupe. Aucun lien avec le médicament n'a été noté en ce qui a trait à la survenue de ces modifications. Des lésions macroscopiques liées au médicament, soit l'alopecie et un utérus hypertrophique ou kystique, ont été observées chez un certain nombre de chiennes lors de l'euthanasie pratiquée à la fin de l'étude. Les effets sur le poids des organes se sont limités à une augmentation du poids de l'utérus des chiennes dans la plupart des groupes expérimentaux. Les modifications microscopiques liées au médicament ont été l'absence d'ovulation chez toutes les chiennes qui ont reçu la dose élevée et chez la plupart des chiennes ayant reçu la dose intermédiaire, ainsi qu'une augmentation de la fréquence et de la gravité de l'hyperplasie kystique de l'endomètre et de l'adénomyose utérine chez les chiennes ayant reçu la dose élevée.

La survenue de tumeurs bénignes du vagin et de l'utérus chez plusieurs chiennes ayant reçu la dose élevée a été considérée comme liée au médicament. Des nodules hyperplasiques et des tumeurs bénignes des glandes mammaires ont été décelés chez des chiennes du groupe témoin et des groupes de traitement, mais l'incidence dans le groupe ayant reçu la dose la plus forte était un peu plus élevée. Aucune tumeur mammaire maligne n'a été observée chez les chiennes au cours de cette étude.

Singe

Dans le cadre d'une étude à long terme, une association d'acétate de noréthindrone et d'éthinylœstradiol selon un rapport de 50:1 a été administrée par voie orale à des guenons rhésus adultes pendant 10 ans à raison de 0,051, 0,51 et 2,55 mg/kg/jour (soit 1, 10 et 50 fois la dose administrée chez l'humain). Le schéma posologique consistait en l'administration du médicament pendant des cycles consécutifs de 21 jours, suivie du retrait du médicament pendant 7 jours. Les groupes de traitement et le groupe témoin qui n'a reçu que le véhicule alimentaire étaient constitués de 16 guenons chacun. Les évaluations quotidiennes de l'état de santé général n'ont révélé aucun effet manifeste du médicament ni aucun changement important de comportement. Le pourcentage de gain de poids corporel était comparable chez tous les animaux survivants, bien que le poids corporel des guenons traitées ait été plus faible que celui des témoins lors de certaines mesures.

Un écoulement vaginal rouge est survenu plus fréquemment dans le groupe témoin et dans le groupe recevant la faible dose, et a été observé de façon usuelle durant la phase de retrait du médicament dans les groupes recevant la dose intermédiaire et la dose élevée, ce qui reflète l'action pharmacologique du contraceptif combiné. Aucune altération liée au médicament n'a été notée à l'examen cytologique du tissu vaginal ni en ce qui a trait au développement mammaire.

Une granularité de la macula rétinienne, avec ou sans foyers d'altération de la réflectivité, a été observée chez les témoins et chez les guenons traitées à partir de la 6^e année. Bien que l'incidence et la gravité de ces altérations aient semblé plus importantes chez les guenons traitées, aucun lien défini avec l'administration du médicament n'a été considéré comme établi.

Une réduction du nombre total de plaquettes et une augmentation de la concentration de fibrinogène ont été observées chez les guenons traitées plus souvent au cours des 90 et

48 premiers mois de l'étude, respectivement. Un cas occasionnel de glycémie postprandiale élevée a été rapporté, mais sans lien apparent avec le traitement ou la dose. Aucune altération de l'excrétion urinaire de stéroïdes n'a été signalée.

De petits nodules palpables sont apparus dans la glande mammaire ou le tissu environnant lors d'au moins un examen, chez cinq, quatre, trois et deux guenons dans le groupe témoin et les groupes recevant les doses de 0,051, 0,51 et 2,55 mg/kg/jour, respectivement. Des examens physiques approfondis ont aussi révélé la présence d'une masse abdominale chez deux guenons témoins, une légère courbure de la colonne vertébrale chez deux guenons du groupe recevant la faible dose, et une pulsation de la veine saphène chez une guenon du groupe recevant la dose élevée. Aucune lésion macroscopique n'a été observée chez les guenons qui sont mortes et chez celles qui ont été euthanasiées *in extremis* ou à la fin de l'étude. Une dilatation aiguë de l'estomac, un trouble courant chez les primates non humains, a été une cause fréquente de la mort des animaux. Les lésions observées à l'autopsie semblaient spontanées et non liées à l'administration du médicament.

La réduction statistiquement significative ($p < 0,05$) du poids moyen absolu de l'utérus dans le groupe recevant la dose élevée était liée au médicament. Les lésions microscopiques liées au médicament, entre autres, l'atrophie de l'utérus, l'incidence légèrement accrue de mucus et de cellules inflammatoires dans le canal cervical et la dilatation des acini et canaux des glandes mammaires chez les guenons du groupe recevant la dose élevée, ont été considérées comme étant liées à l'effet pharmacologique du contraceptif combiné évalué.

Aucune tumeur liée au médicament n'a été observée dans le cadre de cette étude. Une faible incidence globale de tumeurs a été observée dans tous les organes et tissus examinés. En tout, six lésions néoplasiques microscopiques ont été signalées au cours de l'étude : un adénome (ayant son origine dans le canal pancréatique) chez une guenon ayant reçu la faible dose; un carcinome de la granulosa (ovaire) avec des métastases au foie, aux ganglions lymphatiques et aux poumons chez une guenon témoin; un léiomyome (utérus) et deux papillomes (peau) chez les guenons ayant reçu la dose élevée. À l'exception du carcinome de la granulosa, aucune tumeur n'était maligne.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrLOLO^{MD}

Comprimés d'acétate de noréthindrone et d'éthinylœstradiol, norme du fabricant, et comprimés d'éthinylœstradiol, norme du fabricant

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre PrLOLO^{MD} et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de PrLOLO^{MD}.

Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme accroît le risque d'effets graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge, en particulier à partir de 35 ans, ainsi qu'avec le nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les fumeuses âgées de plus de 35 ans ne devraient pas utiliser LOLO^{MD}.

Les contraceptifs oraux **ne protègent pas** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris l'infection par le VIH et le sida. Pour vous protéger contre les ITS, utilisez des condoms en latex ou en polyuréthane lorsque vous avez des relations sexuelles **ET** prenez votre contraceptif oral.

Pourquoi LOLO^{MD} est-il utilisé?

Prévention de la grossesse

LOLO^{MD} est une pilule anticonceptionnelle. On le considère comme étant un contraceptif oral combiné parce qu'il contient deux hormones sexuelles féminines : l'acétate de noréthindrone et l'éthinylœstradiol. Il a été démontré que LOLO^{MD} est efficace pour prévenir la grossesse lorsqu'il est pris conformément aux directives du professionnel de la santé.

Comment LOLO^{MD} agit-il?

Les contraceptifs oraux combinés comme LOLO^{MD} agissent de deux façons :

- en empêchant la libération mensuelle d'un ovule par l'ovaire;
- en modifiant le mucus produit par le col de l'utérus, ce qui ralentit la progression des spermatozoïdes à travers ce mucus et dans l'utérus.

Efficacité de LOLO^{MD}

Les résultats d'une étude clinique montrent qu'environ 3 femmes sur 100 pourraient devenir enceintes au cours de la première année d'utilisation de LOLO^{MD}. Le risque de devenir enceinte augmente si LOLO^{MD} n'est pas utilisé correctement.

Comme les femmes qui présentent un surplus de poids (un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 35 kg/m²) n'ont pas été évaluées dans le cadre de l'essai clinique, on ne sait pas dans quelle mesure LOLO^{MD} est efficace pour prévenir la grossesse chez celles-ci. Si vous présentez un surplus de poids (obésité), vous et votre professionnel de la santé déterminerez si LOLO^{MD} est le meilleur choix pour vous.

Autres moyens de prévenir une grossesse

Il existe d'autres méthodes de contraception, qui sont habituellement moins efficaces que les contraceptifs oraux. Si elles sont utilisées adéquatement, ces autres méthodes de contraception sont suffisamment efficaces chez un grand nombre de femmes.

Le tableau ci-dessous présente les taux de grossesse pour différentes méthodes de contraception. Le taux de grossesse est le nombre de femmes sur 100 qui tombent enceintes en une année.

Grossesses rapportées par 100 femmes par année :

Contraceptif oral combiné	moins de 1 à 3*
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Condom avec mousse ou gel spermicide	1 à 6
Contraceptif oral à faible dose (mini-pilule)	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec mousse ou gel spermicide	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique (méthode rythmique), tous les types	2 à 20
Aucune méthode de contraception	60 à 85

Les taux de grossesse varient parce que les personnes qui utilisent une méthode de contraception ne le font pas toujours avec tout le soin et la régularité nécessaires. Cette observation ne s'applique pas aux DIU puisqu'ils sont implantés dans l'utérus. Si l'on utilise une méthode de contraception avec soin et régularité, le taux de grossesse devrait alors être plus faible. L'utilisation de certaines méthodes de contraception demande plus d'efforts que la prise d'un seul comprimé chaque jour.

Quels sont les ingrédients de LOLO^{MD}?

Ingrédients médicinaux : acétate de noréthindrone et éthinylœstradiol

Ingrédients non médicinaux des comprimés bleus et des comprimés blancs : lactose monohydraté, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, povidone, glycolate d'amidon sodique et vitamine E. Les comprimés bleus contiennent aussi de la laque d'aluminium FD&C bleu n° 1.

Ingrédients des comprimés lilas : acacia, amidon de maïs, FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 3 et FD&C rouge n° 40, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, sucre et talc.

LOLO^{MD} est offert sous les formes posologiques qui suivent :

- Comprimés bleus : 1,0 mg d'acétate de noréthindrone et 0,010 mg d'éthinylœstradiol
- Comprimés blancs : 0,010 mg d'éthinylœstradiol
- Comprimés lilas : aucune substance active (placebo)

Ne prenez pas LOLO^{MD} si :

- vous avez actuellement ou avez déjà eu un caillot sanguin dans les jambes (thrombose veineuse profonde), les poumons (embolie pulmonaire), les yeux ou dans une autre partie du corps;
- vous avez actuellement ou avez déjà eu une inflammation des veines. C'est ce qu'on appelle une thrombophlébite;
- vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une crise cardiaque;
- vous avez une maladie coronarienne (y compris une angine de poitrine) ou une affection pouvant être le premier signe d'un AVC (comme un accident ischémique transitoire ou un petit AVC réversible);
- vous avez actuellement ou avez déjà eu une affection des valvules cardiaques avec complications;
- vous avez une maladie du foie (y compris l'hépatite C) ou des antécédents de tumeur du foie (cancéreuse ou non cancéreuse);
- vous avez actuellement ou avez déjà eu la jaunisse, une affection qui rend la peau ou le blanc des yeux jaunâtre. Cette jaunisse était peut-être liée à d'autres médicaments que vous preniez ou elle est peut-être survenue pendant une grossesse;
- vous avez ou croyez avoir un cancer du sein, un cancer de l'endomètre (la membrane qui tapisse l'utérus) ou un cancer hormonosensible;
- vous avez des saignements vaginaux anormaux sans cause connue;
- vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- vous avez actuellement ou avez déjà eu des migraines;
- vous avez actuellement ou avez déjà eu une inflammation du pancréas (pancréatite) et un taux élevé de gras (triglycérides) dans le sang;
- vous êtes atteinte d'hypertension grave ou d'hypertension non maîtrisée;
- vous êtes atteinte de l'un des troubles de la coagulation suivants :
 - mutation du facteur V Leiden,
 - résistance à la protéine C activée (RPCA),
 - carence en protéine C,
 - carence en protéine S,
 - hyperhomocystéinémie,
 - mutation G20210A du gène de la prothrombine,
 - anticorps antiphospholipides;
- vous êtes atteinte de diabète avec complications;
- vous avez une quantité inhabituelle de lipoprotéines dans le sang;
- vous êtes âgée de plus de 35 ans et vous fumez;
- vous prévoyez subir une intervention chirurgicale majeure;
- vous connaissez actuellement ou connaîtrez prochainement une longue période d'immobilité, y compris un alitement prolongé;
- vous prenez des médicaments pour traiter l'hépatite C appelés ombitasvir, paritaprévir et ritonavir avec ou sans dasabuvir. Prendre ces médicaments en même temps que LOLO^{MD} peut causer des problèmes de foie, comme une augmentation du taux de l'enzyme hépatique ALT. Vous devez d'abord terminer votre traitement contre l'hépatite C avant de commencer à prendre LOLO^{MD}. Si vous devez prendre ces médicaments contre l'hépatite C,

votre professionnel de la santé vous dira quand commencer, arrêter ou reprendre le traitement par LOLO^{MD}.

- vous êtes allergique à l'éthinylœstradiol, à l'acétate de noréthindrone ou à tout autre ingrédient des comprimés LOLO^{MD}.

Avertissez votre médecin si vous avez déjà présenté l'un ou l'autre des états mentionnés ci-dessus (votre professionnel de la santé pourra vous recommander une autre méthode de contraception).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre LOLO^{MD} afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez un surplus de poids;
- si vous avez des antécédents de maladie du sein (comme une masse au sein) ou des antécédents familiaux de cancer du sein;
- si vous êtes atteinte d'hypertension;
- si vous avez un taux élevé de cholestérol;
- si vous êtes atteinte de diabète;
- si vous avez une maladie cardiaque ou rénale;
- si vous avez des antécédents de crises convulsives ou êtes épileptique;
- si vous avez des antécédents de dépression;
- si vous êtes atteinte de cholestase. Il s'agit d'une affection caractérisée par une diminution de la sécrétion de la bile par le foie;
- si vous portez des lentilles cornéennes;
- si vous avez des fibromes utérins. Il s'agit de tumeurs bénignes de l'utérus;
- si vous avez moins de 18 ans;
- si vous êtes ménopausée;
- si vous êtes atteinte de porphyrie. Il s'agit d'une maladie des pigments du sang qui se transmet par la famille (héréditaire);
- si vous êtes atteinte de lupus érythémateux disséminé. Il s'agit d'une maladie du système immunitaire qui touche de nombreux organes du corps;
- si vous avez une maladie inflammatoire de l'intestin, y compris la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse;
- si vous êtes atteinte du syndrome hémolytique et urémique. Ce syndrome est causé par une dégradation anormale des cellules sanguines, qui cause une obstruction du rein;
- si vous êtes atteinte de drépanocytose. Il s'agit d'une maladie de l'hémoglobine, une molécule des globules rouges qui transporte l'oxygène dans l'ensemble de l'organisme;
- vous êtes atteinte de troubles touchant les valvules du cœur ou vous avez des battements de cœur irréguliers;
- vous avez une affection appelée œdème angioneurotique héréditaire ou des épisodes d'enflure dans des parties du corps telles que les mains, les pieds, le visage, les yeux ou les voies respiratoires.

Autres mises en garde à connaître :

Formation de caillots sanguins dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau

Le risque que des caillots sanguins se forment est plus grand chez les femmes qui utilisent des contraceptifs contenant des hormones. La formation de caillots sanguins est l'effet secondaire

grave le plus courant des contraceptifs oraux. Le risque de caillots sanguins est plus élevé au cours de la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal. Les caillots peuvent se former dans plusieurs parties du corps et entraîner la cécité ou une altération de la vision ainsi que des lésions à un membre ou la perte de celui-ci, et même la mort.

Si l'un ou l'autre des symptômes suivants se manifeste pendant que vous prenez LOLO^{MD}, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, car ce sont des signes de la présence d'un caillot sanguin.

- douleur vive dans la poitrine
- toux sanglante
- essoufflement soudain
- douleur ou enflure du mollet
- serrement ou lourdeur dans la poitrine
- mal de tête intense soudain ou aggravation d'un mal de tête
- vomissements
- étourdissements
- évanouissement
- trouble de la vue
- trouble du langage
- faiblesse ou engourdissement dans un bras ou une jambe
- douleur soudaine, enflure et coloration bleutée d'un bras ou d'une jambe

Cancer

L'utilisation d'un contraceptif oral peut augmenter le risque d'apparition de certains cancers, notamment le cancer du sein, du col de l'utérus et du foie.

Cancer du sein

Le risque de cancer du sein chez la femme augmente avec l'âge. Il augmente aussi s'il existe des antécédents familiaux de cancer du sein, c'est-à-dire, si votre mère ou votre sœur ont actuellement ou ont déjà eu un cancer du sein. Parmi les autres facteurs qui augmentent le risque de cancer du sein, mentionnons l'obésité, le fait de ne jamais avoir eu d'enfant et une première grossesse menée à terme à un âge avancé.

Si vous avez actuellement ou avez déjà eu un cancer du sein, n'utilisez pas de contraceptifs oraux, car les hormones contenues dans ces pilules peuvent avoir un effet sur certains cancers du sein.

Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux peuvent présenter un risque accru de cancer du sein avant la ménopause. Il peut s'agir de femmes qui utilisent des contraceptifs oraux depuis longtemps (plus de 8 ans) ou qui ont commencé à prendre un contraceptif oral à un jeune âge.

Chez un petit nombre de femmes, l'utilisation de contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein qui n'a pas encore été découvert. Un diagnostic précoce peut réduire l'effet du cancer du sein sur l'espérance de vie d'une femme. Les risques de cancer du sein liés à l'utilisation de contraceptifs oraux semblent faibles. Toutefois, vous devriez demander à un professionnel de la santé de vous examiner les seins au moins une fois l'an.

Faites souvent l'auto-examen de vos seins pendant que vous prenez LOLO^{MD} et consultez votre professionnel de la santé si vous remarquez tout changement, comme :

- une dépression de la peau,
- une modification du mamelon ou
- toute masse que vous voyez ou sentez.

Cancer du col de l'utérus

Les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux seraient exposées à un plus grand risque de cancer du col de l'utérus. Cependant, d'autres raisons, comme une infection par le virus du papillome humain (VPH), pourraient expliquer ce risque accru. Le VPH est un facteur de risque important de cancer du col de l'utérus, mais il est possible que les contraceptifs puissent aussi causer ce type de cancer.

Cancer du foie

Le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) et d'autres tumeurs du foie seraient liés à la prise de contraceptifs oraux. Le risque de cancer du foie augmente avec la durée d'utilisation des contraceptifs; cependant, les tumeurs du foie sont extrêmement rares. Si vous ressentez une douleur intense ou avez une masse à l'abdomen, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé

Maladie de la vésicule biliaire

Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux présentent un risque accru de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale. Le risque est plus élevé au cours de la première année d'utilisation et augmente avec la durée de la prise.

Saignements vaginaux

Des saignements intermenstruels ou de petites pertes sanglantes se produisent parfois chez les femmes qui utilisent un contraceptif oral, y compris LOLO^{MD}. Il s'agit de sang qui s'écoule du vagin entre les règles. Ces saignements et ces pertes sanglantes sont surtout susceptibles de se produire durant les trois premiers mois suivant le début de la prise du contraceptif. Si les saignements sont abondants ou ne cessent pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Pendant la prise de LOLO^{MD}, il se peut que vous n'avez pas vos règles chaque mois. Si vous n'avez pas pris LOLO en suivant à la lettre les directives de votre professionnel de la santé, vous devriez subir un test de grossesse. Ce test permettra d'écarter la grossesse comme cause de l'absence de règles.

Si vous n'avez pas vos règles pendant plus de 6 mois, communiquez avec votre professionnel de la santé. Il est particulièrement important de le faire si vous remarquez également des sécrétions qui s'écoulent de vos seins.

Utilisation après un accouchement, une fausse-couche ou un avortement

Votre professionnel de la santé vous indiquera à quel moment vous pourrez commencer à prendre LOLO^{MD} après un accouchement, une fausse-couche ou un avortement.

Grossesse après l'arrêt de l'utilisation de LOLO^{MD}

Vous aurez une menstruation après avoir cessé de prendre LOLO^{MD}. Attendez d'avoir une autre menstruation avant de devenir enceinte. Cela permettra de déterminer plus précisément la date du début de la grossesse. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les autres méthodes de contraception que vous pourriez utiliser pendant cette période.

Allaitement

Si vous allaitez, consultez votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre un contraceptif oral. Il vous recommandera d'autres types de contraception pour remplacer votre contraceptif oral jusqu'à ce que vous cessiez d'allaiter. Les hormones contenues dans le comprimé peuvent diminuer la quantité et la qualité de votre lait. Cependant, cela ne se produira pas si vous attendez après le début de l'allaitement pour commencer à prendre le contraceptif oral.

Affections de la peau

Un chloasma peut se développer pendant que vous prenez LOLO^{MD}. Cette affection est caractérisée par des taches brun jaunâtre qui apparaissent sur la peau, et particulièrement sur le visage. Elle est plus susceptible de survenir si vous avez déjà été atteinte d'un mélasma, caractérisé par des taches qui apparaissent sur la peau du visage pendant la grossesse. C'est ce qu'on appelle communément « le masque de grossesse ».

Si vous avez actuellement ou avez déjà eu un chloasma, évitez de vous exposer trop longtemps au soleil pendant que vous prenez LOLO^{MD}. La lumière du soleil contient des rayons invisibles (ultraviolets) qui peuvent brûler la peau.

Intervention chirurgicale ou traitement médical

Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou recevoir tout autre traitement médical, n'oubliez pas d'en informer votre professionnel de la santé. Vous devrez peut-être cesser de prendre LOLO^{MD} quatre semaines avant l'intervention. Vous devrez peut-être attendre d'avoir eu vos premières règles après l'intervention avant de recommencer à prendre LOLO^{MD}.

Examens et analyses

Avant de commencer à prendre LOLO^{MD}, vous devrez subir des examens et des analyses. Votre professionnel de la santé procèdera à un examen physique. Il examinera vos seins, votre foie, vos bras et vos jambes et fera un examen pelvien. Il vous posera également des questions sur vos antécédents médicaux et ceux de vos proches parents. Il mesurera aussi votre pression sanguine et demandera des analyses de sang.

Pendant la prise de LOLO^{MD}, votre professionnel de la santé vous fera passer des examens régulièrement. Votre premier examen devrait avoir lieu trois mois après que vous aurez commencé à prendre LOLO^{MD}. Par la suite, vous verrez votre professionnel de la santé environ une fois l'an. Au cours de ces visites, votre professionnel de la santé procèdera à un examen physique ainsi qu'à un examen interne. Il mesurera aussi votre pression sanguine et demandera des analyses de sang.

Si vous devez subir des analyses de laboratoire, n'oubliez pas d'informer votre professionnel de la santé que vous prenez LOLO^{MD}, car les contraceptifs oraux peuvent influencer sur le résultat de certaines analyses de sang

LOLO pourrait ne pas prévenir la grossesse aussi efficacement qu'il le devrait :

- si vous oubliez des comprimés,
- si vous ne prenez pas vos comprimés en suivant à la lettre les directives de votre professionnel de la santé,
- si vous avez des problèmes gastro-intestinaux ou

- si vous prenez certains médicaments.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Certains médicaments peuvent avoir un effet sur la façon dont les contraceptifs oraux agissent. En fait, certains médicaments peuvent rendre les contraceptifs oraux moins efficaces, ce qui veut dire que vous pourriez ne pas être entièrement protégée contre une grossesse. Des saignements vaginaux inattendus pourraient aussi se produire. Vous pourriez devoir utiliser une méthode de contraception additionnelle (méthode d'appoint) pendant que vous prenez d'autres médicaments. Votre professionnel de la santé abordera ce sujet avec vous et vous dira pendant combien de temps vous devrez le faire.

Si vous voyez un autre professionnel de la santé ou un dentiste qui vous prescrit un autre médicament, n'oubliez pas de lui dire que vous prenez LOLO^{MD}. Ils vous diront si vous devez utiliser une méthode de contraception additionnelle et, si c'est le cas, pendant combien de temps.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec LOLO^{MD} :

- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, dont l'éthosuximide, le felbamate, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, les barbituriques, la carbamazépine et le topiramate;
- les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, dont la rifampicine et la rifabutine;
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH, dont le ritonavir et la névirapine;
- les agonistes alpha₂-adrénergiques, dont la clonidine;
- les médicaments utilisés pour traiter le virus de l'hépatite C, dont l'association d'ombitasvir, de paritaprévir et de ritonavir avec ou sans dasabuvir et le télaprévir;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, dont l'ampicilline, le cotrimoxazole, les pénicillines, le chloramphénicol, la néomycine, la nitrofurantoïne, les sulfamides, les tétracyclines, la troléandomycine et le métronidazole;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, dont la griséofulvine;
- les médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol, dont le clofibrate;
- les médicaments utilisés pour empêcher la formation de caillots sanguins;
- le millepertuis, un produit à base de plante médicinale utilisé pour traiter la dépression et d'autres affections;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, dont la guanéthidine, la méthyldopa, les bêta-bloquants et la réserpine;
- les médicaments utilisés pour traiter de diabète, dont l'insuline et les médicaments qui servent à diminuer le taux de sucre dans le sang et qui se prennent par la bouche;
- les médicaments qui aident à se détendre ou à dormir, dont les benzodiazépines, le chlordiazépoxyde, le lorazépam, l'oxazépam, le diazépam, les phénothiazines, la réserpine, les barbituriques, l'hydrate de chloral, le glutéthimide et le méprobamate;
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression, dont la clomipramine;
- les médicaments utilisés pour traiter la fièvre, la douleur ou l'inflammation, dont l'acétaminophène, l'AAS, l'antipyrine, la mépéridine, la prednisone et la phénylbutazone;
- les médicaments utilisés pour traiter les allergies;
- les médicaments utilisés pour traiter les migraines;

- l'acide folique et les vitamines E et B₁₂;
- un médicament qui aide à prévenir le rejet d'organe, appelé cyclosporine;
- un médicament qui aide à traiter les saignements, appelé acide aminocaproïque;
- les médicaments utilisés pour traiter les maladies pulmonaires comme l'asthme et la MPOC (bronchite, emphysème), dont la théophylline;
- les médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque, dont l'isoprénaline;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension dans les vaisseaux sanguins situés entre le cœur et les poumons (hypertension pulmonaire), dont le bosentan.

Les antiacides peuvent avoir un effet sur la façon dont LOLO^{MD} est absorbé par l'organisme. Si vous devez utiliser des antiacides, comme TUMS, prenez-les 2 heures avant ou après la prise de LOLO^{MD}.

LOLO^{MD} peut augmenter les effets de la caféine et de l'alcool, car les contraceptifs oraux ont un effet sur la façon dont ces boissons sont métabolisées.

Comment prendre LOLO^{MD} :

1. Lisez ces instructions :

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

2. Si vous commencez à prendre LOLO^{MD} le premier jour de votre cycle, choisissez l'étiquette des jours qui correspond au premier jour de vos menstruations. C'est le jour où vous commencez à saigner ou à avoir des pertes sanguines (microrragie), même s'il est presque minuit lorsque le saignement commence. Si vous commencez à prendre LOLO^{MD} le dimanche (votre professionnel de la santé vous a dit de commencer à prendre LOLO^{MD} le dimanche qui suit le début de vos menstruations), choisissez l'étiquette des jours qui commence le dimanche.

3. Apposez l'étiquette autocollante des jours sur le bord supérieur de la plaquette, par-dessus les mots « Apposez étiquette des jours ici ». L'étiquette des jours de la semaine apposée sur la plaquette vous aidera à vous souvenir de prendre votre comprimé tous les jours.

4. Vérifiez votre distributeur de comprimés LOLO^{MD} :

a. Chaque distributeur contient :

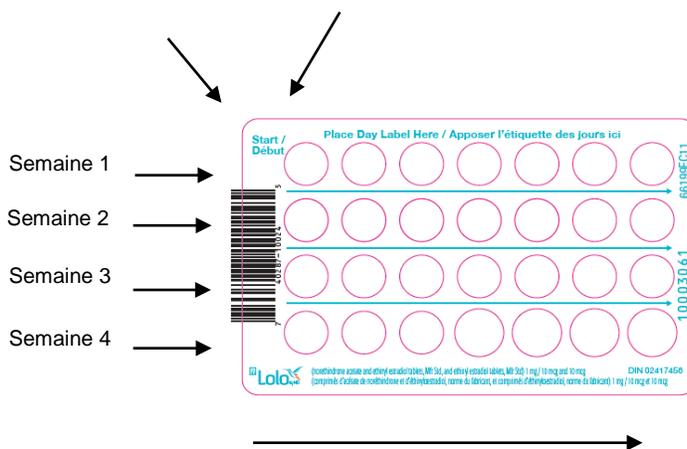
- 24 comprimés bleus qui contiennent le progestatif et l'œstrogène;
- 2 comprimés blancs qui contiennent seulement de l'œstrogène;
- 2 comprimés lilas qui ne contiennent aucune hormone et sont considérés comme un placebo.

b. Vérifiez sur le distributeur :

- à quel endroit commencer à prendre les comprimés et
- l'ordre dans lequel les prendre. Suivez les flèches sur le diagramme. Prenez les comprimés de gauche à droite dans le distributeur chaque semaine.

Si vous commencez à prendre LOLO^{MD} le premier jour de votre cycle, choisissez l'étiquette des jours qui correspond au premier jour de vos menstruations. C'est le jour où vous commencez à saigner ou à avoir de petites pertes sanguines, même s'il est presque minuit lorsque le saignement commence. Si vous commencez à prendre LOLO^{MD} le dimanche (votre professionnel de la santé vous a dit de commencer à prendre LOLO^{MD} le dimanche qui suit le début de vos menstruations), choisissez l'étiquette des jours qui commence le dimanche.

Le début est ici, que vous commenciez le dimanche ou le premier jour de votre cycle.



Prenez les comprimés dans ce sens, de gauche à droite, chaque semaine.

5. Prendre LOLO^{MD}

- Prenez LOLO^{MD} en suivant à la lettre les directives de votre professionnel de la santé.
- Prenez un comprimé à peu près à la même heure tous les jours.
- Prenez LOLO^{MD} avec ou sans nourriture.
- Commencez à prendre LOLO^{MD} :
 - le premier jour de vos menstruations. C'est ce qu'on appelle « début le jour 1 » ou
 - le dimanche qui suit le début de vos menstruations. C'est ce qu'on appelle « début le dimanche ».
- Prenez LOLO^{MD} selon le calendrier suivant :
 - Prenez un comprimé bleu chaque jour pendant 24 jours.
 - Puis, prenez 1 comprimé blanc chaque jour pendant 2 jours.
 - Prenez ensuite un comprimé lilas chaque jour pendant 2 jours.
 - Commencez à prendre les comprimés d'un nouveau distributeur de LOLO^{MD} le lendemain. Suivez le calendrier ci-dessus pour chaque distributeur de LOLO^{MD}.
- Veillez à bien prendre tous les comprimés de chaque distributeur.
- Ne sautez aucune journée. Il n'est pas nécessaire d'arrêter de prendre LOLO^{MD} pour faire une pause.
- Ne sautez aucun comprimé, même si vous avez de petites pertes sanglantes ou si vous saignez entre les menstruations, ou si vous avez mal au cœur.
- Ne sautez aucun comprimé même si vous n'avez pas souvent de relations sexuelles.

Si vous avez de la difficulté à vous souvenir de prendre vos comprimés, consultez votre professionnel de la santé qui vous conseillera sur la façon d'en faciliter la prise ou sur l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

Si vous commencez à prendre LOLO^{MD} le premier jour de votre cycle, le contraceptif commencera à agir immédiatement.

Si vous commencez à prendre LOLO^{MD} le dimanche, vous devrez utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex., des condoms en latex ou en polyuréthane avec mousse ou gel spermicide) pendant les sept premiers jours du premier cycle pendant lequel vous prenez LOLO^{MD}. La méthode choisie vous servira de contraception d'appoint pendant que vous vous habituez à prendre LOLO^{MD}.

Il se pourrait que vous n'ayez pas vos règles pendant la prise de LOLO^{MD}. Si vous aviez vos menstruations régulièrement et que celles-ci cessent pendant deux ou plusieurs cycles, vous êtes peut-être enceinte. Si cela vous arrive, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Si vous vomissez ou avez la diarrhée dans les trois ou quatre heures suivant la prise d'un comprimé LOLO^{MD} blanc ou bleu, celui-ci pourrait perdre de son efficacité. Dans ce cas, utilisez une méthode de contraception d'appoint jusqu'à ce que vous voyiez votre professionnel de la santé.

Pendant la prise des comprimés de vos trois premiers distributeurs de LOLO^{MD}, vous pourriez avoir de petites pertes sanglantes ou de légers saignements, ou avoir mal au cœur. Il s'agit d'un phénomène normal. Si cela se produit, n'arrêtez pas de prendre LOLO^{MD}. Ces symptômes finissent habituellement par disparaître mais, s'ils persistent, consultez votre professionnel de la santé.

Passer d'une autre méthode de contraception à LOLO^{MD} :

- Si vous remplacez un autre contraceptif oral par LOLO^{MD}, demandez à votre professionnel de la santé quand vous devriez commencer à prendre les comprimés LOLO^{MD}. Il se pourrait que vous deviez attendre environ une semaine avant de commencer à prendre le nouveau contraceptif.
- Si vous remplacez un anneau vaginal ou un timbre cutané par LOLO^{MD}, attendez 7 jours après avoir retiré l'anneau ou le timbre avant de commencer à prendre les comprimés LOLO^{MD}.
- Si vous remplacez un contraceptif implanté sous la peau par LOLO^{MD}, vous devez commencer à prendre les comprimés LOLO^{MD} le jour où l'implant est retiré.
- Si vous remplacez un contraceptif injecté dans l'organisme par LOLO^{MD}, vous devez commencer à prendre les comprimés LOLO^{MD} le jour où le contraceptif injectable aurait été administré.
- Si vous remplacez un dispositif intra-utérin (stérilet) par LOLO^{MD}, demandez à votre professionnel de la santé quand vous devriez commencer à prendre les comprimés LOLO^{MD}. Il se pourrait que vous deviez utiliser une méthode de contraception d'appoint pendant le passage du dispositif intra-utérin à LOLO^{MD}.

Dose habituelle : 1 comprimé par jour

Surdosage :

Un jeune enfant qui avalerait une forte dose de contraceptifs oraux ne devrait ressentir aucun effet secondaire grave. La prise d'un trop grand nombre de comprimés à la fois peut provoquer des nausées, des vomissements et des saignements vaginaux chez la femme.

Si vous croyez avoir pris trop de LOLO^{MD} communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez des comprimés bleus ou blancs, vous pourriez devenir enceinte. Plus vous oubliez de comprimés, plus le risque est grand, particulièrement si vous oubliez de prendre les deux ou trois premiers et les deux ou trois derniers comprimés bleus du distributeur.

Si vous oubliez des comprimés, vous pourriez avoir de petites pertes sanglantes ou de légers saignements, même si vous prenez les comprimés oubliés.

Le tableau ci-dessous vous indique quoi faire si vous oubliez un ou plusieurs comprimés du contraceptif oral. Lisez les directives correspondant au nombre de comprimés oubliés dans la colonne représentant le jour où vous avez commencé à prendre les comprimés. Si vous avez oublié de prendre un ou plusieurs comprimés bleus ou blancs et que vous n'avez pas de menstruations ce mois-là, il se peut que vous soyez enceinte; si cela vous arrive, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les jours où vous prenez deux comprimés pour compenser un oubli, vous pourriez aussi avoir un peu mal au cœur.

Traitement commençant le dimanche	Traitement commençant le premier jour du cycle
Oubli d'un comprimé bleu	
Prenez-le dès que vous constatez l'oubli. Prenez le comprimé suivant au moment habituel. Cela peut signifier que vous prendrez deux comprimés le même jour.	
Oubli de 2 comprimés bleus consécutifs au cours des semaines 1 ou 2	
1. Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli, et deux comprimés le lendemain. 2. Puis, prenez un comprimé par jour jusqu'à ce que vous finissiez le distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception d'appoint (méthode barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours qui suivent l'oubli.	
Oubli de 2 comprimés (bleus ou blancs) consécutifs au cours des semaines 3 ou 4	

Traitement commençant le dimanche	Traitement commençant le premier jour du cycle
<ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez de prendre un comprimé chaque jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste des comprimés. Commencez à prendre les comprimés du nouveau distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception d'appoint si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours qui suivent l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de menstruations deux mois de suite, communiquez avec votre professionnel de la santé.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste des comprimés. 2. Commencez à prendre les comprimés du nouveau distributeur ce jour-là. 3. Utilisez une méthode de contraception d'appoint si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours qui suivent l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de menstruations deux mois de suite, communiquez avec votre professionnel de la santé.</p>
<p>Oubli d'au moins 3 comprimés (bleus ou blancs) consécutifs à n'importe quel moment du cycle</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez de prendre un comprimé chaque jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste des comprimés. Commencez à prendre les comprimés du nouveau distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception d'appoint si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours qui suivent l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de menstruations deux mois de suite, communiquez avec votre professionnel de la santé.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste des comprimés. 2. Commencez à prendre les comprimés du nouveau distributeur ce jour-là. 3. Utilisez une méthode de contraception d'appoint si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours qui suivent l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de menstruations deux mois de suite, communiquez avec votre professionnel de la santé.</p>

Si vous oubliez de prendre un des deux comprimés lilas au cours de la semaine 4, suivez les étapes suivantes :

- Jetez le comprimé que vous avez oublié de prendre.
- Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que le distributeur soit vide.
- Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception d'appoint.

Si vous n'êtes pas certaine de savoir quoi faire au sujet des comprimés que vous avez oublié de prendre :

- Utilisez une méthode de contraception d'appoint chaque fois que vous avez une relation sexuelle.

- Continuez de prendre un comprimé bleu ou blanc chaque jour jusqu'à ce que vous soyez en mesure de communiquer avec votre professionnel de la santé.

Assurez-vous de toujours avoir à portée de la main :

- un distributeur complet supplémentaire de comprimés et
- des méthodes de contraception d'appoint. Il s'agit de méthodes de contraception qui ne contiennent pas d'hormones, comme des condoms en latex ou en polyuréthane et une mousse ou un gel spermicide. Vous aurez besoin d'une méthode de contraception d'appoint si vous oubliez de prendre des comprimés ainsi que dans d'autres situations. Consultez toujours votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certaine de devoir utiliser une telle méthode.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LOLO^{MD}?

En prenant LOLO^{MD} vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- douleur abdominale
- nausées
- vomissements
- modification du poids
- anomalies du frottis cervical (test Pap)
- crampes menstruelles douloureuses
- infection vaginale
- virus du papillome humain
- infection fongique
- infection des voies urinaires
- infection des voies respiratoires supérieures comme une bronchite, un écoulement nasal, une congestion nasale, ou un mal de gorge
- grippe
- acné
- sensibilité des seins
- anxiété
- dépression
- humeur variable
- maux de tête

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Embolie pulmonaire (caillot sanguin dans le poumon) : Douleur vive à la poitrine, toux sanglante ou essoufflement soudain			√
Thrombose veineuse profonde (caillot sanguin dans la jambe) : Douleur ou enflure du mollet			√
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : Serrement ou lourdeur dans la poitrine			√
Accident vasculaire cérébral : Mal de tête intense soudain; vomissements, étourdissements ou évanouissement; troubles de la vue ou du langage; faiblesse ou engourdissement dans un bras ou une jambe			√
Caillot sanguin dans l'œil : Perte soudaine, partielle ou totale, de la vue			√
Masses dans les seins		√	
Tumeur dans le foie : Douleur intense ou sensibilité au niveau de l'estomac			√
Dépression : Tristesse persistante accompagnée de difficulté à dormir, de faiblesse, d'un manque d'énergie et de fatigue			√
Jaunisse : Jaunissement de la peau ou des yeux accompagnée fréquemment de fièvre, de fatigue, de perte d'appétit, d'urine foncée, ou de selles pâles			√
Saignements vaginaux imprévus (anormaux)		√	
Enflure inhabituelle des bras et des jambes		√	

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Entreposage :

Conservez les comprimés dans leur contenant original, à une température de 20 à 25 °C.

Ne gardez pas les médicaments périmés ou ceux dont vous n'avez plus besoin.

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

Pour en savoir davantage au sujet de LOLO^{MD}, vous pouvez :

- communiquer avec votre professionnel de la santé;
- lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Web du fabricant www.allergan.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-668-6424.

Le présent dépliant a été rédigé par Allergan Inc.

LOLO^{MD} et son dessin-marque sont des marques de commerce d'Allergan Pharmaceuticals International Limited, utilisées sous licence par Allergan Inc.

ALLERGAN^{MD} et son dessin-marque sont des marques de commerce d'Allergan Inc.

Dernière révision : Le 24 octobre 2019