

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>Pr</sup>**AVIANE<sup>®</sup> 21** et <sup>Pr</sup>**AVIANE<sup>®</sup> 28**

Lévonorgestrel et éthinyloestradiol

Comprimés renfermant 0,10 mg de lévonorgestrel et 0,02 mg d'éthinyloestradiol

USP

Contraceptif oral

G03AA07

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9

Date de révision :  
Le 15 mars 2019

N° de contrôle de la présentation : 225099

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE.....	28
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	28
FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	29
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>30</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	30
ESSAIS CLINIQUES .....	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	36
TOXICOLOGIE .....	37
RÉFÉRENCES .....	41
<b>PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR L'UTILISATRICE .....</b>	<b>44</b>

## Pr AVIANE® 21 et Pr AVIANE® 28

Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
orale	Comprimé 0,10 mg de lévonorgestrel et 0,02 mg d'éthinylœstradiol	Lactose <i>Pour la liste complète, voir la section Forme pharmaceutique, composition et conditionnement.</i>

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

AVIANE 21 et AVIANE 28 (lévonorgestrel et éthinylœstradiol) en comprimés sont indiqués pour :

- la prévention de la grossesse;
- dans le traitement de l'acné vulgaire d'intensité modérée chez les femmes de 14 ans ou plus qui ne présentent aucune contre-indication aux contraceptifs oraux, qui désirent une mesure contraceptive et qui ont déjà eu leurs premières règles.

#### Personnes âgées (> 65 ans) :

AVIANE 21 et AVIANE 28 ne sont pas indiqués chez les femmes ménopausées.

#### Enfants (< 16 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du lévonorgestrel à 0,10 mg et de l'éthinylœstradiol à 0,02 mg en comprimés ont été établies chez les femmes en âge de procréer. L'emploi de ce produit avant les premières règles n'est pas indiqué.

#### CONTRE-INDICATIONS

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

- Épisode actuel ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques.
- Épisode actuel ou antécédents de troubles cérébrovasculaires.
- Épisode actuel ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie.
- Épisode actuel ou antécédents de thrombose veineuse profonde.
- Épisode actuel ou antécédents de valvulopathies ou dysrythmies thrombogènes.

- Thrombophilie héréditaire ou acquise.
- Épisode actuel ou antécédents de migraines accompagnées de symptômes neurologiques en foyer, et notamment d'aura.
- Hépatopathie évolutive ou résultats anormaux aux épreuves de fonctionnement hépatique.
- Épisode actuel ou antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes.
- Cancer du sein avéré ou présumé.
- Néoplasie œstrogénodépendante connue ou soupçonnée.
- Saignement vaginal anormal de cause inconnue.
- Ictère stéroïdo-dépendant, ictère cholestatique ou antécédents d'ictère gestationnel.
- Toute lésion oculaire causée par une maladie vasculaire ophtalmique, telle que perte partielle ou totale de la vue ou anomalie des champs visuels.
- Grossesse confirmée ou soupçonnée.
- L'hypersensibilité à l'un des composants d'AVIANE 21 et d'AVIANE 28. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter : FORME PHARMACEUTIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.
- Diabète accompagné d'angiopathie.
- Hypertension non maîtrisée.
- Épisode actuel ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycémie grave. Traitement de l'hépatite C par une association d'anti-VHC (virus de l'hépatite C) composée de l'ombitasvir, du paritaprévir, du ritonavir et du dasabuvir, avec ou sans ribavirine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme augmente le risque d'effets indésirables cardiovasculaires graves. Le risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux de plus de 35 ans. Il faudrait conseiller aux femmes de ne pas fumer (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire).

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

### Généralités

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

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

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

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

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

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

#### **Cancer du sein**

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a indiqué la présence d'une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein diagnostiqué chez les femmes qui prennent des COC comparativement à celles qui n'en ont jamais utilisé. Cette augmentation s'atténue graduellement au cours des 10 années suivant l'arrêt de l'utilisation du COC. Ces études ne fournissent pas de preuve de relation de cause à effet. Le modèle observé de l'augmentation du risque de cancer du sein peut être attribuable à un dépistage plus précoce de ce cancer chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC, ou à ces deux facteurs réunis. Puisque le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre accru de diagnostics parmi les utilisatrices récentes ou actuelles de COC est minime par rapport au risque de cancer du sein au cours de la vie. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes ayant déjà pris des contraceptifs oraux ont tendance à être moins avancés sur le plan clinique que ceux détectés chez les femmes n'ayant jamais pris de contraceptifs oraux.

L'âge et des antécédents familiaux très marqués sont les principaux facteurs de risque de cancer du sein. Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse menée à

terme à un âge avancé. Les groupes de femmes qui risqueraient davantage d'être atteintes d'un cancer du sein avant la ménopause sont les utilisatrices de longue date de COC (plus de huit ans) et celles qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, la prise de COC peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Comme l'accroissement du risque potentiel lié à l'utilisation des COC est faible, il n'y a pas lieu pour l'instant de modifier les règles de prescription.

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

### **Cancer du col utérin**

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

### **Carcinomes hépatocellulaires**

AVIANE 21 et AVIANE 28 sont contre-indiqués en présence ou en cas d'antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes.

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

### **Appareil cardiovasculaire**

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

Le tabagisme augmente les risques de maladie cardiovasculaire grave et de mortalité reliés à l'usage des COC. Ces risques augmentent avec l'âge et selon l'intensité du tabagisme. Des données scientifiques probantes permettent d'établir à 35 ans la limite d'âge pour l'utilisation des contraceptifs oraux dans le cas des fumeuses.

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

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

### **Hypertension**

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

Les patientes qui présentent une hypertension essentielle maîtrisée peuvent prendre un COC, mais seulement sous surveillance médicale étroite. Une hausse importante de la tension artérielle à n'importe quel moment au cours de la prise de COC, chez une femme préalablement normotendue ou hypertendue, impose l'arrêt du traitement.

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

### **Systeme endocrinien et métabolisme**

#### **Diabète**

Des cas d'intolérance au glucose ont été rapportés parmi les utilisatrices de COC. Les COC actuels à faible dose n'exercent qu'un effet minime sur le métabolisme du glucose. Les diabétiques ou les femmes ayant des antécédents familiaux de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pour déceler toute altération du métabolisme des glucides. Les femmes diabétiques, prédisposées au diabète ou présentant une intolérance au glucose doivent faire l'objet d'une étroite surveillance si elles prennent un COC. Les jeunes diabétiques dont la maladie est récente et bien maîtrisée, et qui ne présentent pas d'hypertension ni de manifestations d'atteinte vasculaire, comme des modifications du fond d'œil, doivent être examinées plus fréquemment lorsqu'elles utilisent des contraceptifs oraux.

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

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

Les femmes en traitement hypolipidémiant doivent être suivies de près si elles choisissent de prendre des COC.

#### **Appareil digestif**

Selon les résultats publiés d'études épidémiologiques, il pourrait y avoir un lien entre l'utilisation de COC et la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse. Ce lien n'a toutefois pas été clairement établi.

#### **Absorption**

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

#### **Appareil génito-urinaire**

### **Saignements vaginaux**

Il faut rechercher la cause des saignements vaginaux irréguliers et persistants afin d'exclure une affection sous-jacente (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction sexuelle et reproduction).

### **Fibromes**

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

### **Système sanguin**

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Thrombose et thromboembolie artérielles**

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



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

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

#### **Fonction hépatique**

AVIANE 21 et AVIANE 28 sont contre-indiqués en présence d'hépatopathie évolutive ou de résultats anormaux aux épreuves du fonctionnement hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire).

Les patientes qui présentent une perturbation de la fonction hépatique aiguë ou chronique doivent cesser d'utiliser des COC jusqu'au retour à la normale des marqueurs de la fonction hépatique.

#### **Hépatite C**

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

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

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

#### **Ictère**

On devrait prescrire avec une grande prudence et sous une étroite surveillance des contraceptifs oraux aux femmes ayant des antécédents d'ictère. Des cas de cholostase liée à l'emploi de contraceptifs oraux ont été signalés chez des femmes ayant des antécédents de cholostase gravidique. L'utilisation de contraceptifs hormonaux pourrait déclencher un nouvel épisode de cholostase chez les femmes qui en ont déjà souffert. Le cas échéant, elles doivent cesser de prendre AVIANE 21 et AVIANE 28.

L'apparition d'un prurit généralisé intense ou d'un ictère commande l'interruption des contraceptifs oraux jusqu'à ce que le trouble ait disparu.

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

#### **Nodules hépatiques**

On a signalé des nodules hépatiques (adénomes et hyperplasie nodulaire focale), surtout après une utilisation prolongée des contraceptifs oraux. Bien que ces nodules soient extrêmement rares, ils ont déjà causé des

hémorragies intra-abdominales fatales et doivent être pris en considération en présence d'une masse abdominale, d'une douleur aiguë à l'abdomen ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

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

### **Fonction pancréatique**

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

### **Système immunitaire**

#### **Œdème angioneurotique**

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

### **Système nerveux**

#### **Migraines et céphalées**

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

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

### **Yeux**

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

Lors de l'usage de COC, on a signalé des cas de thrombose des vaisseaux rétiniens pouvant entraîner une perte partielle ou complète de la vue. En présence de signes ou de symptômes tels que changements de la vue, début de proptose ou de diplopie, œdème papillaire ou lésions des vaisseaux rétiniens, il y a lieu d'interrompre les COC et de chercher immédiatement la cause du trouble.

### **Considérations périopératoires**

#### **Complications thromboemboliques postchirurgicales**

Chez les utilisatrices de COC, il y a un risque accru de complications thromboemboliques à la suite d'une intervention chirurgicale majeure. Il faut, si possible, interrompre l'utilisation des COC et recourir à une autre méthode de contraception au moins un mois avant une intervention chirurgicale électorale **lourde** et pendant

les périodes d'immobilisation prolongée. Il faut attendre au moins deux semaines après l'intervention chirurgicale et la première menstruation qui suit le départ de l'hôpital avant de reprendre la contraception orale.

### **Santé mentale**

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

### **Fonction rénale**

#### **Rétention aqueuse**

Les contraceptifs hormonaux peuvent provoquer une certaine rétention aqueuse.

### **Fonction sexuelle et reproduction**

#### **Retour à la fécondité**

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

#### **Saignements vaginaux**

Des épisodes de métrorragie ou de microorragie peuvent survenir lors de la prise de COC, en particulier durant les trois premiers mois du traitement. Si les saignements persistent ou réapparaissent, on doit envisager les causes non hormonales et prendre les mesures diagnostiques nécessaires pour écarter la possibilité de grossesse, d'infection, de tumeur maligne ou de toute autre affection. Il faut rechercher la cause des saignements vaginaux irréguliers et persistants afin d'exclure une affection sous-jacente. Si toute possibilité d'atteinte sous-jacente a été éliminée (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Cancer du col utérin), l'usage soutenu du COC ou le changement pour une autre préparation est susceptible de résoudre le problème.

#### **Aménorrhée**

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

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

œstroprogestatif.

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

### **Réduction de l'efficacité**

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

### **Peau**

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

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptifs oraux. Si une femme devient enceinte au cours de son traitement par AVIANE 21 et AVIANE 28, elle devrait cesser ce dernier. Toutefois, lorsqu'une grossesse accidentelle survient durant la prise d'un contraceptif oral, rien n'indique de façon concluante que l'œstrogène et le progestatif contenus dans le contraceptif nuiront au développement de l'enfant.

#### **Femmes qui allaitent**<sup>10, 13, 18,22,23,31</sup>

On sait que les constituants hormonaux des contraceptifs oraux passent dans le lait maternel et peuvent en réduire la quantité et la qualité. Des études dont les résultats ont été publiés indiquent qu'au cours de la lactation, 0,1 % de la dose quotidienne de lévonorgestrel maternel et 0,02 % de la dose quotidienne d'éthinylœstradiol maternel peuvent passer dans le lait ingéré par le nourrisson.

On a signalé des effets indésirables chez le nourrisson, dont la jaunisse et la distension mammaire.

On doit conseiller à la femme qui allaite d'utiliser une autre méthode contraceptive que les contraceptifs oraux, et ce, tant que le nourrisson n'a pas été sevré.

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

L'innocuité et l'efficacité du lévonorgestrel à 0,10 mg et de l'éthinylœstradiol à 0,02 mg en comprimés ont été établies chez les femmes en âge de procréer.

L'emploi de ce produit avant les premières règles n'est pas indiqué.

#### **Personnes âgées (> 65 ans)**

AVIANE 21 et AVIANE 28 ne sont pas indiqués chez les femmes ménopausées.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

#### **Examen physique et suivi**

Avant de prescrire un contraceptif oral, il faut effectuer une anamnèse, en notant soigneusement les antécédents familiaux, ainsi qu'un examen physique complet, y compris une mesure de la tension artérielle.

De plus, la possibilité d'une perturbation du système de coagulation doit être écartée si un membre de la famille a déjà souffert d'un trouble thromboembolique (p. ex. thrombose veineuse profonde, accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde) à un jeune âge. On doit également examiner les seins, le foie, les extrémités et les organes pelviens. On réalisera un test de Papanicolaou (PAP) si l'examen est indiqué, notamment chez les femmes ayant une vie sexuelle active.

Le premier examen de suivi doit être réalisé 3 mois après la prescription des contraceptifs oraux. Par la suite, on effectuera un examen au moins une fois par année, ou plus souvent, s'il y a lieu. L'examen annuel doit comporter les mêmes éléments que l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

### **Prélèvement des tissus**

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

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

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

\*Les COC peuvent aggraver des calculs biliaires existants ou accélérer la constitution de ce trouble chez des femmes qui ne présentaient aucun symptôme avant le début du traitement.

Les effets indésirables suivants ont également été signalés chez les femmes qui prennent des COC : des nausées et des vomissements, qui sont les effets indésirables les plus fréquents, surviennent chez environ 10 % ou moins des femmes au cours du premier cycle. Les autres réactions sont en général moins fréquentes ou occasionnelles.

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

- Aménorrhée
- Métrorragie
- Changements mammaires : douleur, sensibilité, distension, sécrétion
- Ectropion du col utérin et changement de la sécrétion cervicale
- Accentuation de la courbure de la cornée
- Changement du flux menstruel
- Modifications du poids (gain ou perte)
- Chloasma (mélasme) pouvant persister
- Ictère cholestatique
- Diminution de la lactation lors de l'administration immédiatement après l'accouchement
- Dysménorrhée
- Rétention aqueuse ou œdème
- Symptômes gastro-intestinaux (tels que douleur abdominale, crampes et ballonnement)
- Céphalées, y compris migraines
- Lésion hépatocellulaire (p. ex. hépatite, dysfonctionnement hépatique)
- Intolérance aux lentilles cornéennes
- Troubles de l'humeur, y compris dépression
- Éruption cutanée (allergique)
- Diminution de la tolérance aux glucides
- Thrombose rétinienne
- Microrragie
- Stérilité temporaire après arrêt du traitement
- Vaginite, y compris candidose

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

- Acné
- Aggravation des varices
- Réactions anaphylactiques (réactions anaphylactoïdes, dont de très rares cas d'urticaire, d'œdème de Quincke et de réactions graves accompagnées de symptômes respiratoires et circulatoires)
- Syndrome de Budd-Chiari
- Cataractes
- Maladies cérébrovasculaires associées à un prolapsus de la valve mitrale
- Modifications de l'appétit (augmentation ou diminution)
- Changement de la libido
- Changements des taux de lipides sériques, dont hypertriglycémie
- Colite
- Anomalies congénitales
- Syndrome rappelant une cystite
- Diminution du taux sérique de folates\*\*
- Étourdissements
- Érythème polymorphe
- Érythème noueux
- Exacerbation de la chorée
- Exacerbation de la porphyrie

- Exacerbation du lupus érythémateux aigu disséminé
- Syndrome hémolytique et urémique
- Éruption hémorragique
- Adénomes hépatiques
- Carcinomes hépatocellulaires
- Hirsutisme
- Altération de la fonction rénale
- Colite ischémique
- Perte de cheveux
- Syndrome lupoïde
- Nervosité
- Névrite optique\*\*\*
- Pancréatite
- Syndrome prémenstruel
- Drépanocytose
- Vaginite

\*\*Le traitement par des COC peut diminuer les taux sériques de folates.

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

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

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

### **Contraception orale**

Dans le cadre d'une étude, les effets apparus pendant le traitement ont été analysés chez 1 477 patientes recevant le médicament étudié pendant un total de 7 870 cycles. On a signalé au moins un effet chez 1 106 patientes (75 %). Le tableau 1 indique la fréquence des effets signalés chez au moins 2 % des participantes.

**Tableau 1. Fréquence des effets indésirables apparus pendant le traitement chez  $\geq 2$  % des participantes**

Événement	Nombre (%) de sujets (n = 1 477)
Céphalée	400 (27 %)
Dysménorrhée	210 (14 %)
Infection	200 (14 %)
Pharyngite	146 (10 %)
Douleur abdominale	134 (9 %)
Nausées	134 (9 %)
Métrorragie	123 (8 %)
Sinusite	90 (6 %)
Syndrome grippal	84 (6 %)
Candidose vaginale	71 (5 %)
Douleur	71 (5 %)
Dorsalgie	66 (4 %)
Mastalgie	65 (4 %)
Blessure accidentelle	64 (4 %)
Acné	62 (4 %)
Rhinite	54 (4 %)
Labilité émotionnelle	50 (3 %)
Vaginite	48 (3 %)
Infection des voies urinaires	41 (3 %)
Étourdissements	40 (3 %)
Diarrhée	40 (3 %)
Bronchite	37 (3 %)
Dépression	36 (2 %)
Asthénie	35 (2 %)
Vomissements	34 (2 %)
Réaction allergique autre qu'au médicament à l'étude	33 (2 %)
Aménorrhée	30 (2 %)

Un total de 133 (9 %) participantes ont cessé de prendre le médicament en raison des effets indésirables. Certains effets durant l'étude ayant mené à l'abandon de la participante ont été considérés par un moniteur d'étude comme potentiellement graves : céphalée (21), hypertension (7), migraine (3), phlébite (1), palpitations (1), varices (1), troubles vasculaires (1), hypercholestérolémie ou hyperlipidémie (6), dépression ou labilité émotionnelle (16), hypo-esthésie (1), vision anormale (2), anomalie du champ visuel (1), aménorrhée (8), dysménorrhée (4), ménorragie (6), saignement irrégulier (1), ballonnement menstruel (1), métrorragie (1), développement d'un fibrome (1).

Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude multicentrique.

### **Acné**

Dans le cadre de deux études sur l'acné (voir ESSAIS CLINIQUES), le profil d'innocuité de 0,10 mg de lévonorgestrel et de 0,02 mg d'éthinylœstradiol a été comparé avec celui d'un placebo. Le tableau 2 énumère les effets indésirables apparus pendant le traitement et signalés par au moins 2 % des participantes de l'un ou l'autre groupe de traitement.



**Tableau 2. Effets indésirables apparus pendant le traitement chez au moins 2 % ( $\geq 2$  %) des participantes de l'un ou l'autre groupe de traitement des études 0858A1-900 901**

Effet indésirable	Nombre (%) de sujets	
	(0,10 mg de lévonorgestrel et 0,02 mg d'éthinylœstradiol) (n = 349)	Placebo (n = 355)
Céphalée	110 (31,5)	107 (30,1)
Métrorragie*	77 (21,8)	14 (3,9)
Nausées	49 (14,0)	40 (11,3)
Infection	48 (13,8)	49 (13,8)
Pharyngite	46 (13,2)	58 (16,3)
Douleur	31 (8,9)	36 (10,1)
Douleur abdominale	27(7,7)	24 (6,8)
Dysménorrhée	27(7,7)	39 (11,0)
Blessure accidentelle	21 (6,0)	16 (4,5)
Troubles menstruels*	21 (6,0)	8 (2,3)
Syndrome grippal	19 (5,4)	20 (5,6)
Réaction allergique*	16 (4,6)	6 (1,7)
Mastalgie	16 (4,6)	11 (3,1)
Rhinite	15 (4,0)	13 (3,7)
Sinusite	14 (4,0)	2,0 (8)
Asthénie	13 (3,7)	5 (1,4)
Dorsalgie	12 (3,4)	12 (3,4)
Dyspepsie	12 (3,4)	2,3 (8)
Gain pondéral	17 (3,4)	12 (2,3)
Labilité émotionnelle*	12 (3,4)	4 (1,1)
Acné	13 (3,4)	6 (1,4)
Migraine	11 (3,2)	8 (2,3)
Étourdissements	11 (3,2)	10 (2,8)
Toux accrue	10 (2,9)	8 (2,3)
Vomissements	10 (2,6)	6 (1,7)
Dépression	9 (2,6)	11 (2,5)
Candidose	7 (2,0)	8 (2,3)
Myalgie	7 (2,0)	5 (1,4)
Bronchite	7 (2,0)	7 (2,0)
Éruption cutanée	7 (2,0)	7 (2,0)
Urticaire*	7 (2,0)	0
Réaction allergique autre qu'au médicament	7 (2,0)	7 (2,0)
Diarrhée	6 (1,7)	10 (2,8)
Grossesse non désirée*	2 (0,6)	12 (3,1)

\*Différence statistiquement significative entre les groupes de traitement ( $p < 0,05$ ).

Comme on s'y attendait, les effets reliés aux menstruations ont été plus fréquents chez les femmes traitées par le lévonorgestrel à 0,10 mg et l'éthinylœstradiol à 0,02 mg que chez celles sous placebo. Par contre, d'autres effets indésirables souvent associés aux contraceptifs oraux, comme les nausées, les vomissements, la mastalgie, les céphalées, la migraine et le gain pondéral, sont survenus à des taux similaires dans les deux groupes de traitement.

### **Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques**

Voir ESSAIS CLINIQUES

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

L'administration simultanée de COC et d'autres substances peut modifier la réaction prévue envers l'un ou l'autre des agents. Une diminution de la concentration sérique d'éthinylœstradiol (EE) peut faire augmenter l'incidence de métrorragie et d'irrégularités menstruelles et pourrait réduire l'efficacité du COC. Pendant la coadministration de produits renfermant de l'EE et de substances pouvant entraîner une diminution de la concentration sérique d'EE, on recommande d'utiliser une méthode contraceptive auxiliaire non hormonale (comme des condoms et un spermicide) en plus de la prise régulière d'AVIANE 21 ou d'AVIANE 28. En cas d'usage prolongé de telles substances, il ne faudrait pas considérer les COC comme agent contraceptif principal.

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

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

Exemples de substances pouvant diminuer la concentration sérique d'EE :

- Toute substance qui accélère le transit intestinal.
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) et le ritonavir (possiblement par induction d'enzymes microsomaux hépatiques).
- Les substances inductrices d'enzymes microsomaux hépatiques, comme la rifampicine, la rifabutine, les barbituriques, la primidone, la phénylbutazone, la phénytoïne, la dexaméthasone, la griséofulvine, le topiramate, certaines antiprotéases et le modafinil.

Exemples de substances pouvant augmenter la concentration sérique d'EE :

- L'atorvastatine.
- Les substances qui inhibent par compétition la sulfatation dans la paroi gastro-intestinale, comme l'acide ascorbique (vitamine C) et l'acétaminophène (paracétamol).
- Les substances qui inhibent les isoenzymes 3A4 du cytochrome P450, comme l'indinavir, le fluconazole et la troléandomycine.
- L'administration concomitante de troléandomycine et d'un COC peut accroître le risque de cholestase intrahépatique.

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

cyclosporine, théophylline, corticostéroïdes) ou diminuer (p. ex. lamotrigine).

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

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

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

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

Pour connaître les interactions médicamenteuses possibles avec les COC, voir les tableaux 3 et 4 sous EFFETS INDÉSIRABLES : Interactions médicament-médicament.

## Interactions médicament-médicament

<b>Tableau 3* : Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux (CO)</b>			
<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Médicament</b>	<b>Mécanisme présumé</b>	<b>Mesure proposée</b>
Antibiotiques	Ampicilline 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.
	Cotrimoxazole	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 Rifampine	Accélération du métabolisme des progestatifs. Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfonamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomaux hépatiques. Perturbation de la circulation entéro-hépatique, à l'exception des tétracyclines.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament.  Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des CO et augmenter le risque d'ictère cholestatique.	
Anticonvulsivants	Carbamazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Topiramate	Induction des enzymes microsomaux hépatiques. Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la liaison des progestatifs et de l'éthinylœstradiol à la globuline liant les stéroïdes sexuels.	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (50 mcg 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 élevés de triglycérides et de cholestérol sériques entraînant une réduction de l'efficacité des CO.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Ritonavir	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode contraceptive.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode contraceptive.
Sédatifs et hypnotiques	Benzodiazépines Barbituriques Hydrate de chloral Glutéthimide	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament.

<b>Tableau 3* : Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux (CO)</b>			
<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Médicament</b>	<b>Mécanisme présumé</b>	<b>Mesure proposée</b>
	Méprobamate		Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive ou un contraceptif oral à plus forte dose.
Antiacides		Diminution de l'absorption intestinale des progestatifs.	Espacer de 2 heures la prise de ces médicaments.
Autres médicaments	Phénylbutazone** Antihistaminiques** Analgésiques** Antimigraineux** Vitamine E	Réduction possible de l'efficacité des CO, laquelle reste à confirmer.	

\* Adapté de Dickey, R.P., (éd.) : «Managing Contraceptives Pill Patients», 5<sup>e</sup> édition, Creative Informatics Inc.,Durant, OK, 1987.

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

<b>Tableau 4*. Médicaments dont l'activité est modifiée par les contraceptifs oraux (CO)</b>			
<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Médicament</b>	<b>Mécanisme proposé</b>	<b>Prise en charge proposée</b>
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol et d'acétaldéhyde.	La prudence est de mise.
Agonistes alpha <sub>2</sub> -adrénergiques	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	La prudence est de mise.
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.
Utiliser une autre méthode contraceptive.	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les CO peuvent altérer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utiliser un œstroprogestatif à faible dose ou une autre méthode contraceptive. Mesurer la glycémie.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthyl dopa	Les œstrogènes favorisent la rétention sodée; les progestatifs n'ont aucun effet.	Utiliser des CO à faible dose d'œstrogène ou utiliser une autre méthode.
	Bêta-bloquants	Augmentation de l'effet du médicament (réduction du métabolisme).	Ajuster la dose de médicament si nécessaire. 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.

**Tableau 4\*. Médicaments dont l'activité est modifiée par les contraceptifs oraux (CO)**

<b>Classe thérapeutique Médicament Mécanisme présumé Mesure proposée</b>	<b>Médicament</b>	<b>Mécanisme proposé</b>	<b>Prise en charge proposée</b>
	AAS	L'AAS peut avoir moins d'effet chez les femmes recevant un traitement de courte durée par un contraceptif oral.	Lors d'un traitement de longue durée par l'AAS, il faudra peut-être en augmenter la dose.
Anti-VHC	Ombitasvir Paritaprévir Ritonavir Dasabuvir	Risque accru d'élévation du taux d'ALT	L'usage concomitant est contre-indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS)
Acide aminocaproïque		Théoriquement, on peut observer un état d'hypercoagulabilité parce que les CO augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter d'utiliser ces deux médicaments en même temps.
Bêta-mimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Ajuster la dose du médicament au besoin. Le retrait du CO peut occasionner une activité excessive du médicament.
Caféine		Les contraceptifs oraux peuvent amplifier les effets de la caféine, car ils perturbent le métabolisme hépatique de la caféine.	La prudence est de mise.
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Les CO peuvent agir comme antagonistes. Ils peuvent également accélérer le métabolisme du clofibrate.	Il faudra peut-être augmenter la dose de clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée des concentrations sériques.	Il faudra peut-être diminuer la dose.
Cyclosporine		Il peut y avoir augmentation de la concentration de cyclosporine et hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il faudra peut-être diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		On a signalé que les CO altéraient le métabolisme des folates.	Il faudra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément.
Mépidrine		Possibilité d'une augmentation de l'effet analgésique et d'une dépression du SNC par suite d'un ralentissement du métabolisme de la mépidrine.	Utiliser cette association avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et tous les médicaments semblables	L'œstrogène potentialise l'effet hyperprolactinémique de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou un CO à plus faible dose. Advenant une galactorrhée ou une hyperprolactinémie, employer une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Augmentation de l'effet (augmentation du métabolisme).	La prudence est de mise.
Théophylline	Tous	Diminution de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	La prudence est de mise. Surveiller les taux de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (peut-être d'autres)	Accroissement des effets secondaires, p. ex. dépression.	La prudence est de mise.

<b>Classe thérapeutique Médicament Mécanisme présumé Mesure proposée</b>	<b>Médicament</b>	<b>Mécanisme proposé</b>	<b>Prise en charge proposée</b>
		Augmentation de la concentration sérique à cause du ralentissement de la clairance.	
Vitamine B <sub>12</sub>		On a signalé que les CO réduisent le taux sérique de vitamine B <sub>12</sub> .	Il faudra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément.

\* Adapté de Dickey, R.P., (éd.) : «Managing Contraceptives Pill Patients», 5<sup>e</sup> édition, Creative Informatics Inc., Durant, OK, 1987.

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune donnée publiée.

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

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) réduit la concentration sérique d'éthinylestradiol, probablement par induction des enzymes microsomales hépatiques.

### **Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire**

L'interprétation des résultats des analyses de laboratoire doit tenir compte de la prise de COC par la patiente. Les paramètres suivants sont modifiés :

#### **Fonction hépatique**

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

#### **Coagulation**

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

#### **Fonction thyroïdienne**

Iode protéique sanguin (IPS)	Augmentation
Thyroxine sérique totale (T <sub>3</sub> et T <sub>4</sub> )	Augmentation
Thyrotropine (TSH)	Aucun changement
Fixation de la T <sub>3</sub> libre aux résines	Diminution

#### **Fonction corticosurrénalienne**

Cortisol plasmatique	Augmentation
Transcortine	Augmentation
Sulfate de déhydroépiandrosterone (DHEAS)	Diminution

### Divers

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

### **Interactions médicament-mode de vie**

Voir l'encadré sur le tabagisme à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Les contraceptifs oraux peuvent amplifier les effets de la caféine, car ils perturbent le métabolisme hépatique de la caféine. La prudence est de mise.

Une augmentation des concentrations d'éthanol ou d'acétaldéhyde est possible lors de la prise concomitante d'alcool. La prudence est donc de mise.

### **AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES CONTRACEPTIFS ORAUX**

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

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

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### **MÉTHODE DE CONTRACEPTION :**

#### **AVIANE – RÉGIME DE 21 JOURS :**

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



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

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

### **AVIANE – RÉGIME DE 28 JOURS :**

Chaque cycle consiste en 21 jours de comprimés orange AVIANE (comprimés actifs), suivis par 7 jours de comprimés inactifs AVIANE vert pâle (3 semaines de comprimés AVIANE, une semaine de comprimés inactifs).

Le régime de 28 jours consiste en un comprimé actif par jour pendant 21 jours consécutifs pour chaque cycle menstruel, de la manière prescrite, suivis par la prise d'un comprimé inactif pendant 7 jours consécutifs, tel que prescrit. Pour le premier cycle de médication, on avise la patiente de prendre un comprimé orange par jour durant 21 jours consécutifs, en commençant le Jour 1 de son cycle menstruel, le Jour 5 ou le premier dimanche après le début des menstruations. (Pour le premier cycle seulement, le premier jour du flux menstruel est considéré comme le Jour 1.) Il faudra ensuite prendre un comprimé vert pâle par jour pendant les 7 jours consécutifs suivants. L'hémorragie de retrait se produit habituellement dans les 3 jours qui suivent l'arrêt des comprimés orange AVIANE, c'est-à-dire durant la semaine où la patiente prend les comprimés inactifs vert pâle.

La patiente commencera sa prochaine série de 28 jours de comprimés, ainsi que tous les traitements successifs, le même jour de la semaine que pour sa première série. Elle continuera sa prochaine série de 28 comprimés immédiatement après la dernière série, que l'hémorragie de retrait soit terminée ou non. Puisqu'il n'existe pas de jours sans comprimé, la patiente n'a pas besoin de compter les jours entre les cycles.

### **ACNÉ**

Le moment du début du traitement de l'acné par AVIANE doit être conforme aux directives sur l'emploi d'AVIANE à des fins contraceptives (voir l'information sur la contraception orale donnée sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Dose oubliée**

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

CYCLE DÉBUTANT UN DIMANCHE	CYCLE DÉBUTANT UN AUTRE JOUR QU'UN DIMANCHE
Oubli d'un comprimé	Oubli d'un comprimé

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

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

### **Administration**

Comprimés à prise orale.

### **RECOMMANDATIONS SPÉCIALES CONCERNANT L'ADMINISTRATION**

#### **Administration**

On recommande de prendre les comprimés AVIANE à la même heure tous les jours, de préférence après le souper ou au coucher.

AVIANE est efficace à partir du premier jour de traitement si les comprimés sont pris dès le premier jour du cycle menstruel.

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

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

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

En cas de vomissements ou de diarrhée survenant dans les 4 heures suivant la prise d'un comprimé, l'absorption pourrait être incomplète. Dans un tel cas, la marche à suivre indiquée au tableau précédent s'applique.

La femme doit prendre les comprimés actifs additionnels nécessaires dans un autre distributeur.

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

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

### **Pour remplacer un autre COC**

La femme devrait commencer la prise d'AVIANE de préférence le lendemain de l'administration du dernier comprimé actif de son COC antérieur, ou au plus tard, le lendemain de la fin de l'intervalle habituel sans médication ou avec comprimés inactifs.

### **Pour remplacer une méthode à base de progestatif seulement (pilule, implant, dispositif intra-utérin [DIU ou stérilet] ou injection)**

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

### **Après un avortement au premier trimestre**

La femme peut commencer immédiatement la prise d'AVIANE. Des mesures contraceptives additionnelles ne sont pas nécessaires.

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

Puisque la période qui suit immédiatement l'accouchement est associée à une augmentation du risque de thromboembolie, la prise de contraceptifs oraux ne devrait pas débiter avant le 28<sup>e</sup> jour suivant l'accouchement, chez une mère qui n'allait pas, ou suivant un avortement au cours du deuxième trimestre de

la grossesse. Il faut conseiller à la femme d'utiliser une méthode contraceptive auxiliaire non hormonale pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés. Si, toutefois, la femme a déjà eu des rapports sexuels, il faut éliminer la possibilité de grossesse avant le début de la prise de COC ou attendre la manifestation de la première menstruation.

## **SURDOSAGE**

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

Si un surdosage est soupçonné, on doit communiquer avec le centre antipoison de sa région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

#### **Contraception orale :**

AVIANE agit surtout par suppression des gonadotrophines résultant de l'activité œstrogénique et progestative de ses composantes; il inhibe ainsi l'ovulation, ce qui assure la contraception. Certaines études ont révélé des modifications de l'endomètre et de la glaire cervicale liées à l'utilisation de contraceptifs hormonaux. D'autres recherches devront toutefois être effectuées afin de déterminer de manière quantitative si ces modifications de l'endomètre et de la glaire cervicale observées lors de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés jouent un rôle dans la prévention de la grossesse.

#### **Acné :**

L'acné est une maladie du follicule pilosébacé caractérisée par l'hyperkératinisation, l'hypersécrétion sébacée et la prolifération bactérienne. L'étiologie de l'acné est multifactorielle, mais il y a lieu de croire qu'une action androgène, notamment la stimulation des glandes sébacées, est nécessaire à l'apparition de l'acné. La suppression des gonadotrophines par AVIANE entraîne une réduction de la sécrétion ovarienne d'androgènes, y compris l'androstènedione. De plus, AVIANE réduit significativement la quantité de testostérone sérique biodisponible en maintenant les élévations de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG, *Sex Hormone Binding Globulin*) causées par les œstrogènes<sup>14,30</sup>. AVIANE diminue en outre les taux sériques du glucuronide de 3β-androstanédiol (un marqueur de l'activité périphérique de la 5β-réductase)<sup>14,30</sup>. Ces changements biochimiques produits par l'administration simultanée de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol sont compatibles avec une atténuation de l'acné chez les femmes par ailleurs en bonne santé.

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

#### **Personnes âgées (> 65 ans) :**

AVIANE n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

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

L'innocuité et l'efficacité du lévonorgestrel à 0,10 mg et de l'éthinylœstradiol à 0,02 mg en comprimés ont été établies chez les femmes en âge de procréer.

L'emploi de ce produit avant les premières règles n'est pas indiqué.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver dans l'emballage d'origine entre 15 °C et 30 °C. Garder hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

Une fois entamées, les plaquettes d'AVIANE 21 et d'AVIANE 28 doivent être protégées de la lumière au moyen de l'étui protecteur fourni.

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

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune

## **FORME PHARMACEUTIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés AVIANE (lévonorgestrel et éthinyloestradiol) peuvent être pris selon un régime de 21 jours (AVIANE 21) ou de 28 jours (AVIANE 28).

Chaque plaquette contient 21 comprimés orange AVIANE, chacun renfermant 0,10 mg de lévonorgestrel et 0,02 mg d'éthinyloestradiol. La plaquette pour le régime de 28 jours contient en outre 7 comprimés vert pâle renfermant des ingrédients inactifs.

Chaque comprimé orange actif contient les ingrédients non médicinaux suivants :

AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), lactose monohydraté, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé inactif vert pâle contient les ingrédients non médicinaux suivants :

AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénominations communes : Lévonorgestrel  
Éthinylœstradiol

Noms chimiques : Lévonorgestrel : 18, 19-Dinorpregn-4-en-20-yn-3-one,  
13-éthyl-17-hydroxy-, (17 $\alpha$ )-(-)-  
Éthinylœstradiol : 19-Norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-  
diol,(17 $\alpha$ )-

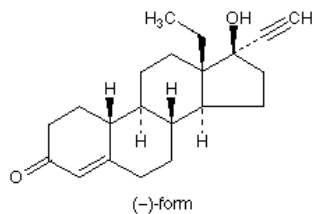
Formule moléculaire et masse moléculaire : Lévonorgestrel :  $C_{21}H_{28}O_2$

Éthinylœstradiol :  $C_{20}H_{24}O_2$

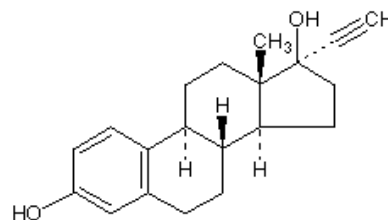
Lévonorgestrel : 312,46

Éthinylœstradiol : 296,41

Formule développée :



*LÉVONORGESTREL*



*ÉTHINYLŒSTRADIOL*

Propriétés physicochimiques :

Description : Lévonorgestrel : Poudre cristalline blanche ou blanc cassé.  
Éthinylœstradiol : Poudre cristalline blanche à blanc crème.

Solubilité : Lévonorgestrel : Légèrement soluble dans l'alcool; pratiquement insoluble dans l'eau (Classification USP).

Éthinylœstradiol : Insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther, les huiles végétales et les solutions d'hydroxydes alcalins fixes.

Point de fusion : Lévonorgestrel : 232-239 °C  
Éthinylœstradiol : 180-186 °C

Propriétés biologiques :

Lévonorgestrel : Progestatif unique, totalement synthétique. Lévonorgestrel est le nom international, non breveté, du d-énantiomère biologiquement actif du norgestrel.

Éthinylœstradiol : Œstrogène semi-synthétique. La présence du groupement éthinyle en C17 sur le cycle D du noyau stéroïdien empêche la dégradation enzymatique de la molécule œstradiol, ce qui donne un composé actif par voie orale.

## ESSAIS CLINIQUES

Une étude à deux croisements, en insu, à dose unique, de bioéquivalence des comprimés AVIANE (0,10 mg de lévonorgestrel et 0,02 mg d'éthinylœstradiol) par rapport aux comprimés Alesse<sup>®</sup> (0,10 mg de lévonorgestrel et 0,02 mg d'éthinylœstradiol) a été menée auprès de 22 femmes non fumeuses, en bonne santé et à jeun. Vingt sujets ont terminé l'étude. Un sujet a abandonné l'étude pour des raisons personnelles, et un sujet l'a abandonnée pour non-respect du protocole.

Les résultats de cette étude de biodisponibilité comparative sont présentés aux tableaux ci-dessous :

<b>Lévonorgestrel</b> <b>(2 × 0,10 mg)</b> <b>À partir de données mesurées</b>  <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
--	--	--	--	--

Paramètre	AVIANE *	Produit de référence †	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (à 90 %)
ASC <sub>0-72</sub> (ng•h/mL)	37,48	34,02	110,16 %	104,46 % – 117,30 %
	42,77 (58,55)	38,40 (55,88)		
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	42,64	38,95	109,47 %	102,67 % – 116,73 %
	49,69 (63,84)	44,98 (61,73)		
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	47,27	44,46	106,31 %	100,16 % – 112,84 %
	55,52 (68,19)	51,31 (64,96)		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3,27	2,98	109,91 %	99,18 % – 121,80 %
	3,45 (33,43)	3,23 (41,77)		
t <sub>mas</sub> (h)	1,33 (1,00 – 4,00)	1,68 (1,00 – 4,00)		
t <sub>1/2</sub> (h)	34,99 (17,03)	38,99 (21,15)		

\* AVIANE en comprimés (0,10 mg de lévonorgestrel et 0,02 mg d'éthinylœstradiol), fabriqué par Barr Laboratories Inc., Cincinnati, Ohio.

† Alesse<sup>®</sup> en comprimés (0,10 mg de lévonorgestrel et 0,02 mg d'éthinylœstradiol), fabriqué par Wyeth Canada, Montréal, Canada.



**Éthinylestradiol**  
(2 × 0,02 mg)  
À partir de données mesurées

Moyenne géométrique  
Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	AVIANE *	Substance de référence †	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (à 90 %)
ASC <sub>T</sub> (pg•h/mL)	1 073,63 1 128,87 (32,88)	1 042,42 1 092,69 (31,26)	102,99 %	97,77 % – 108,48 %
ASC <sub>I</sub> (pg•h/mL)	1 165,26 1 217,96 (31,19)	1 157,25 1 205,31 (29,04)	101,97 %	96,98 % – 107,21 %
C <sub>max</sub> (pg/mL)	101,46 107,59 (35,14)	95,15 102,16 (37,66)	106,62 %	96,87 % – 117,37 %
t <sub>max</sub> (h)	1,72 (1,00 – 3,05)	1,67 (1,00 - 6,00)		
t <sub>1/2</sub> (h)	18,15 (22,42)	16,84 (17,58)		

\* AVIANE en comprimés (0,10 mg de lévonorgestrel et 0,02 mg d'éthinylestradiol), fabriqué par Barr Laboratories Inc., Cincinnati, Ohio.

† Alesse® en comprimés (0,10 mg de lévonorgestrel et 0,02 mg d'éthinylestradiol), fabriqué par Wyeth Canada, Montréal, Canada.

AVIANE 21 et AVIANE 28 n'ont pas fait l'objet de vastes essais cliniques, c'est pourquoi l'index de Pearl spécifique d'AVIANE est inconnu.

## CONTRACEPTION ORALE

Un total de 1 477 patientes ont terminé 7 720 cycles avec le médicament administré durant plus de 15 mois. Dans cette étude, on a signalé 5 grossesses pouvant être attribuables au manque d'efficacité du médicament. Basé sur 13 cycles par année, l'indice de Pearl a été de 0,84. Quatre autres patientes sont devenues enceintes avant de recevoir le médicament à l'étude. Cinq autres grossesses ont été associées à l'omission de comprimés durant plus de trois jours consécutifs avec le médicament à l'étude ou à l'arrêt du médicament (retour à la fécondité).

La durée moyenne du cycle, excluant le cycle 1, a été de 29,1 jours, et 90 % des cycles ont duré en moyenne de 26 à 30 jours. La période d'hémorragie de retrait durant ce traitement monophasique a été de 3 à 7 jours dans 86 % des cycles, et les saignements étaient, en moyenne, d'intensité légère pendant les épisodes de durée usuelle (entre 4 et 6 jours).

On a observé une métrorragie seule et une microrragie seule dans 4,3 % et 12,1 % des cycles, respectivement. Une métrorragie conjointement avec une microrragie se sont produites dans 11,0 % des cycles, tandis qu'une métrorragie ou des microrragies, ou les deux à la fois, sont survenues dans 27,3 % des cycles.

L'administration du médicament ne devrait pas être interrompue durant la métrorragie. Si le saignement

persiste, on devrait prendre les mesures diagnostiques habituelles pour déterminer la cause du saignement vaginal.

L'incidence de l'aménorrhée a été faible après l'emploi des comprimés de 0,10 mg de lévonorgestrel et de 0,02 mg d'éthinylœstradiol (voir EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques : [Tableau 1](#)). Cependant, s'il y a absence de règles, les mesures de diagnostic appropriées devraient être prises pour écarter la possibilité d'une grossesse. De plus, on devrait interrompre l'administration du médicament durant cette période et utiliser une méthode contraceptive de remplacement.

### **Résultats cliniques de laboratoire :**

Des valeurs hors norme obtenues lors de tests menés en laboratoire clinique ont été notées dans la base de données et examinées par les moniteurs d'étude pour en évaluer l'importance clinique. La plupart des valeurs anormales au cours du traitement représentaient des changements transitoires ou minimes par rapport aux valeurs de base et n'avaient aucune importance clinique.

**Biopsie d'endomètre :** Les biopsies d'endomètre ont eu lieu durant la phase lutéale tardive (7 derniers jours) du cycle précédant le traitement et durant les jours 15 à 21 des cycles de traitement spécifiés. Des 27 participantes ayant subi une biopsie, 24 présentaient un endomètre sécrétoire ou prolifératif avant le traitement. Durant le traitement, la plupart des spécimens de biopsie étaient caractérisés comme sécrétoires, prolifératifs ou hypoplasiques. Aucune des participantes n'a souffert d'hyperplasie endométriale. Les résultats de cette étude ont démontré que les effets du schéma monophasique de lévonorgestrel/éthinylœstradiol à 100 mcg/20 mcg sur l'endomètre étaient compatibles avec ceux observés avec d'autres contraceptifs à faible dose.

**Résultats des études de frottis vaginaux :** Des 1 477 participantes, 1 240 (84 %) ont présenté un test de Papanicolaou normal lors de l'évaluation initiale. Durant l'étude et durant n'importe quelle période subséquente (même après l'étude), le pourcentage des participantes présentant un frottis normal était toujours supérieur à 75 %. Les anomalies épithéliales observées durant l'étude étaient surtout des frottis de cellules malpighiennes atypiques à caractère non déterminé, dont quelques-uns indiquaient une lésion intra-épithéliale malpighienne de bas grade. Deux participantes ont développé une lésion intra-épithéliale malpighienne de haut grade durant l'étude et ont été dirigées vers un spécialiste à des fins d'évaluation et de traitement. Ces deux participantes ont été retirées de l'étude, conformément au protocole. Une autre participante a été atteinte d'un néoplasme du col utérin. Cinq mois plus tard, le test de Papanicolaou effectué chez cette femme était normal.

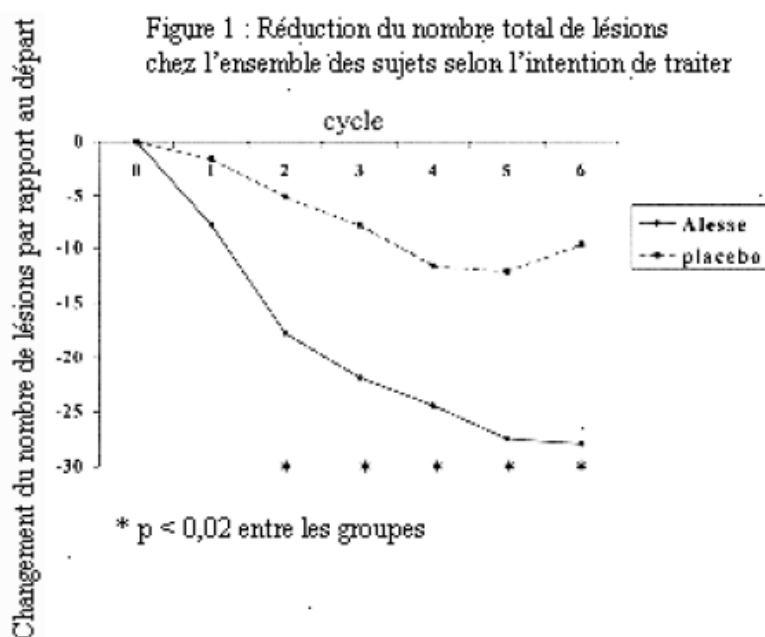
Aucun cancer microinvasif ni invasif n'a été signalé tout au long de l'étude.

**Signes vitaux et gain pondéral :** Plus de 97 % des participantes avaient une tension artérielle normale (TA systolique  $\leq$  140 mm Hg; TA diastolique  $\leq$  90 mm Hg) lors de l'évaluation initiale et durant le traitement. Sept participantes (< 1 %) se sont retirées en raison de leur tension artérielle élevée.

Des 6 participantes ayant abandonné l'étude en raison du gain pondéral, une seule a accusé une augmentation de poids de plus de 10 % par rapport à son poids avant l'étude. Quarante et une participantes ont accusé un gain pondéral de plus de 10 % par rapport à leur poids initial, tandis que 17 ont perdu plus de 10 % de leur poids. Ces fluctuations de poids corporel n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

## ACNÉ

Deux essais cliniques multicentriques, randomisés, contrôlés par placebo, de 6 cycles ont regroupé 721 femmes atteintes d'acné d'intensité modérée. Chez les 359 femmes qui ont reçu 0,10 mg de lévonorgestrel et 0,02 mg d'éthinylœstradiol, le traitement a produit des taux de réduction moyens significatifs pour le nombre de lésions inflammatoires et le nombre total de lésions comparativement au placebo (figure 1).



Par ailleurs, l'amélioration de l'évaluation globale de l'acné par le clinicien à la fin de l'étude était également plus importante pour les patientes qui ont pris 0,10 mg de lévonorgestrel et 0,02 mg d'éthinylœstradiol que pour celles sous placebo (voir ESSAIS CLINIQUES : Acné : [Tableau 2](#)).

**Tableau 5. Analyse de l'évaluation globale de l'acné par le clinicien au 6<sup>e</sup> cycle et à la fin de l'étude, chez l'ensemble des participantes selon l'intention de traiter**

Période de l'étude	0,10 mg de lévonorgestrel et 0,02 mg d'éthinylœstradiol % de participantes sans lésions ou presque	Total n	Placebo % de participantes sans lésions ou presque	Nombre total	Valeur de p
Cycle 6	56,90	239	46,28	242	0,0030
Fin de l'étude <sup>a</sup>	47,90	357	39,66	358	0,0118

a : Report prospectif des dernières observations (RPDO).

Pendant ces études sur l'acné<sup>14,15</sup>, le changement de poids mesuré et l'incidence de quelques manifestations indésirables couramment attribuées aux contraceptifs oraux (comme les nausées, la douleur mammaire et les céphalées) étaient similaires chez les femmes traitées par 0,10 mg de lévonorgestrel et 0,02 mg

d'éthinylœstradiol et chez celles sous placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques : Tableau 2).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Études chez l'animal

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

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

Lors des tests sur la modification de l'endomètre secondaire au progestatif chez le lapin, le norgestrel administré par voie sous-cutanée s'est révélé environ neuf fois plus actif que la progestérone et environ 100 fois plus actif que la noréthistérone par voie orale ou sous-cutanée. Contrairement à la noréthistérone, qui est inactive, le norgestrel maintient la gestation chez des rates de laboratoire ovariectomisées et provoque le développement des glandes de l'endomètre chez les lapines, s'il est administré directement dans la lumière utérine. Les activités du norgestrel sont semblables à celles de la progestérone dans une batterie de tests biologiques. Bien que certains effets androgéniques, caractéristiques de nombreux produits apparentés à la 19-nortestostérone, soient évidents aux doses élevées, le norgestrel est dépourvu de tels effets aux doses habituellement employées en clinique, et la marge séparant les effets progestatifs des effets androgènes est plus notable pour le norgestrel que pour les composés apparentés. Le norgestrel n'est pas un composé œstrogénique et n'est apparemment pas transformé en œstrogène in vivo; c'est un antiœstrogène extrêmement puissant. Administré en association avec l'éthinylœstradiol, le norgestrel a tendance à augmenter les effets de l'œstrogène, tandis que l'œstrogène modifie les effets du progestatif. Chez la rate, la suppression de la fertilité provoquée par l'association norgestrel-éthinylœstradiol est suivie du retour à la normale de la fertilité et de la fécondité. D'autres expériences ont été menées chez des animaux de laboratoire en vue d'évaluer les effets endocriniens et l'innocuité de l'association norgestrel-éthinylœstradiol administrée à des doses approchant celles des posologies utilisées en clinique (en mg/kg). Des effets métrotrophiques (développement et croissance des glandes utérines) ont été très clairement démontrés. Le blocage des gonadotrophines hypophysaires peut être provoqué par la seule composante œstrogénique à la gamme posologique employée en clinique; cet effet hypophysaire ne semble pas être modifié par l'ajout du progestatif.

Les propriétés suivantes, observées avec des doses élevées de norgestrel ou de l'association norgestrel-éthinylœstradiol, étaient absentes aux doses se rapprochant de la gamme posologique clinique : maintien de la gestation chez les rates ovariectomisées; retard de la mise bas chez les rates gravides; modifications liées à l'œstrogène sur les frottis vaginaux de la souris; effets antiœstrogéniques sur la croissance de l'utérus ou les frottis vaginaux de la souris; effets androgéniques, myotrophiques ou de masculinité fœtale chez la rate; effets antinidatoires chez la rate; involution thymolymphatique chez la souris; effets minéralocorticoïdes chez la rate et la chienne et effets antiminéralocorticoïdes chez la rate. Aucun effet glucocorticoïde (glycogène hépatique de la rate) ni anti-inflammatoire (poche de Selye, induction de l'arthrite par la tuberculine, induction de granulome par implants) n'a été observé aux doses administrées.

## Études chez l'humain

Les progestatifs peuvent aussi exercer une activité œstrogénique, antiœstrogénique et androgénique. Lorsqu'il est combiné à un œstrogène, le progestatif influe de manière marquée sur l'activité biologique globale en produisant un effet synergique, cumulatif ou réducteur. Les comparaisons de l'activité progestative ne sont pas jugées scientifiquement valides, car il est impossible de comparer directement les effets d'un progestatif à ceux d'un autre<sup>9</sup>.

Une étude menée sur l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH), la progestérone et le  $17\beta$ -œstradiol chez des patientes prenant des contraceptifs oraux à faible dose a démontré la réduction ou l'élimination du pic ovulatoire en milieu de cycle ainsi que des taux post-ovulatoires souvent associés à ces hormones et aux gonadotrophines respectivement.

Les biopsies d'endomètre prises au cours du traitement par 250 mcg de *d*-norgestrel (500 mcg du *dl*-racémate) plus 50 mcg d'éthinylœstradiol ont révélé une séquence histologique au cours du cycle menstruel de stimulation épithéliale glandulaire précoce suivie plus tard d'une inhibition après la première moitié du cycle menstruel.

Les études portant sur la glaire cervicale menées avec 250 mcg de *d*-norgestrel (500 mcg du *dl*-racémate) plus 50 mcg d'éthinylœstradiol, et 37,5 mcg de *d*-norgestrel (75 mcg du *dl*-racémate) sembleraient indiquer une action similaire pour AVIANE sur la glaire cervicale, c'est-à-dire une absence de cristallisation en feuille de fougère de la glaire cervicale et une filance diminuée, indiquant des conditions impropres à la pénétration et à la migration des spermatozoïdes.

Les résultats des essais sur la prolactine chez un groupe de 11 femmes ovulant normalement à qui on a administré 150 mcg de *d*-norgestrel (300 mcg de *dl*-racémate) plus 30 mcg d'éthinylœstradiol durant une période continue de trois mois n'ont indiqué aucune augmentation ou diminution cliniquement ou statistiquement significative des taux d'hormones au cours de la période d'utilisation du médicament, ni au cours du premier cycle après le traitement.

Une étude sur le métabolisme du norgestrel marqué au  $^{14}\text{C}$  a révélé que la plus grande partie de l'élimination du norgestrel par voie urinaire avait lieu le premier jour. Aucune différence n'a été observée dans le taux d'élimination du norgestrel administré par voie orale ou par voie intraveineuse. Le taux de radioactivité dans le plasma a rapidement baissé pendant les premières heures et, au bout de deux jours, seules de petites quantités étaient présentes. Cette étude et d'autres menées avec du norgestrel marqué et non marqué au  $^{14}\text{C}$  ont démontré que la saturation de la double liaison en position 4,5, avec ou sans réduction concomitante du groupe 3-carbonyle en groupe 3-hydroxyle, est une réaction importante dans le métabolisme du produit.

## MICROBIOLOGIE

Sans objet.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

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

**Tableau 6. Toxicité aiguë**

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL <sub>50</sub>		LÉVONORGESTREL + ÉTHINYLŒSTRADIOL (5+1)
		LÉVONORGESTREL	ÉTHINYLŒSTRADIOL	
Souris	orale	> 4,0 g/kg	> 2,5 g/kg	> 2,5 g/kg
Souris	i.p.	> 3,9 g/kg	0,69 g/kg	1,32-1,65 g/kg
Souris	s.c.	> 4,0 g/kg	> 2,6 g/kg	> 2,5 g/kg
Rats	orale	> 4,0 g/kg	susp. > 5,0 g/kg sol. 1,5 g/kg	> 2 g/kg
Rats	i.p.	> 5,0 g/kg	0,97 g/kg	approx. 2 g/kg
Rats	s.c.	> 4,0 g/kg chute de poils		> 2 g/kg
Chiens	orale		> 1,0 g/kg	

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

**Tableau 7. Toxicité chronique**

ESPÈCE	MÉDICAMENTS – DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	DURÉE D'ADMINISTRATION	SYMPTÔMES	HISTOPATHOLOGIE
RAT 16/sexe/groupe	Norgestrel Orale – mg/kg 0,0001 %; 0,0005 %; 0,0025 %	26 semaines	Aucun signe ni symptôme de toxicité.	Pas de modifications histopathologiques
	Lévonorgestrel Orale – mg/kg 0,00005 %; 0,00025 %; 0,00125 %	26 semaines	Prise de poids significativement moindre chez les femelles avec la faible dose; aucun autre signe de toxicité.	Aucune anomalie histopathologique
CHIEN 6/sexe/groupe	Lévonorgestrel Orale – mg/kg 0,05; 0,1; 0,5	26 semaines	Absence d'œstrus chez le chien; grossissement des glandes mammaires chez tous les chiens sauf 2 femelles et 8 mâles. Rubéfaction et gonflement du clitoris fonction de la dose. Diminution significative du taux de cholestérol chez tous les groupes.	Aucun effet associé au médicament en ce qui concerne les yeux, l'ECG, les fonctions hémostatiques, l'analyse des urines ou le poids des organes.
CHIEN 16 femelles/dose	Norgestrel Orale – mg/kg 0,0; 0,003; 0,015; 0,0375	En continu 7 ans	Œstrus inhibé chez tous les groupes sauf celui recevant la faible dose. Agrandissement de l'utérus et hyperplasie de l'endomètre à 0,015 et 0,0375 mg/kg.	Dose de 0,0375 mg : kystes et absence de phase lutéale chez de nombreuses chiennes; cancer des glandes mammaires chez une chienne (0,0375).
	Lévonorgestrel Orale – mg/kg 0,5	7 ans, cyclique	Gonflement du clitoris chez la plupart des chiennes. Faibles taux d'hématocrite, d'hémoglobine ou augmentation significative du SGPT. Hausse du fibrinogène.	Augmentation des adénomes mammaires bénins. Un cas d'adénocarcinome. Nombreux kystes vaginaux et absence de phase lutéale.
CHIEN 16 femelles/dose	Lévonorgestrel Orale – mg/kg 0,01; 0,05; 0,125	7 ans, cyclique	Aucune observation inattendue. Des effets associés au médicament ont été observés uniquement aux fortes doses. Ces effets touchaient le système endocrinien et ont été jugés en relation avec les effets pharmacologiques recherchés d'un progestatif.	Ces effets touchaient le système endocrinien et ont été jugés en relation avec les effets pharmacologiques recherchés d'un progestatif. Aucun changement associé au médicament constaté lors de la nécropsie.

**Tableau 7. Toxicité chronique**

ESPÈCE	MÉDICAMENTS – DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	DURÉE D'ADMINISTRATION	SYMPTÔMES	HISTOPATHOLOGIE
SINGE RHÉSUS 16 femelles/dose	Norgestrel Orale – mg/kg 0,0; 0,003; 0,015; 0,075	En continu 10 ans (120 mois)	Écoulement vaginal rouge moins fréquent chez les groupes recevant 0,015 et 0,075 mg/kg.	Nodules mammaires chez trois animaux à la dose de 0,075 mg/kg, un à la dose de 0,003 mg/kg et un à la dose de 0,015 mg/kg.
	Lévonorgestrel Orale – mg/kg 1,0	21 jours, cyclique 10 ans (120 mois)	Écoulement vaginal rouge plus fréquent durant la période sans hormones. Hausse du taux de fibrinogène.	Nodule mammaire chez un animal.
SOURIS 40/sexe/dose	I Norgestrel 16 femelles/dose III Norgestrel + Éthinylœstradiol (10+1) Orale – mg/kg 0,02 + 0,002 0,7 + 0,07 2,0 + 0,2 3,0 + 0,3	80 semaines	Éthinylœstradiol : diminution du gain de poids dans les groupes recevant les trois plus fortes doses. Association : diminution du gain de poids dans les groupes recevant les trois plus fortes doses. Norgestrel : aucun effet.	Éthinylœstradiol : augmentation significative de tumeurs malignes; lymphocarcinomes chez les mâles; tumeurs interstitielles chez les femelles. Association : aucune différence. Norgestrel : aucun effet tumorigène significatif.
RAT 40/sexe/dose	I Norgestrel 16 femelles/dose III Norgestrel + Éthinylœstradiol (10+1) Orale – mg/kg 0,02 + 0,002 0,5 + 0,05 2,0 + 0,2	104 semaines	Norgestrel : aucun effet. Éthinylœstradiol : diminution du gain de poids fonction de la dose. Association : diminution du gain de poids fonction de la dose.	Augmentation significative de tumeurs mammaires malignes et bénignes par rapport aux animaux témoins chez les mâles et les femelles recevant les deux plus fortes doses d'EE seul ou combiné au norgestrel. Altérations hématologiques : un cas de leucémie dans le groupe recevant la faible dose de l'association.
CHIEN 12 femelles/dose	I Norgestrel 16 femelles/dose III Norgestrel + Éthinylœstradiol Orale – mg/kg I 0,1 – 0,25 II 0,01 III 0,1 + 0,025 0,1 + 0,01 0,25 + 0,025	7 ans	Norgestrel : augmentation du poids corporel à la dose de 0,1 mg/kg. Hausse légère ou moyenne du taux de SGPT dans les groupes traités; augmentation du taux de fibrinogène chez certains animaux. Inhibition de l'œstrus avec le norgestrel seul ou combiné à l'éthinylœstradiol.	Norgestrel : augmentation d'adénomes mammaires fonction de la dose. Indication possible d'une augmentation d'adénomes bénins et de papillomes intracanaux après l'administration de fortes doses de norgestrel.
SINGE RHÉSUS 16 femelles/dose	I Norgestrel 16 femelles/dose III Norgestrel + Éthinylœstradiol Orale – mg/kg I 0,02; 0,1; 0,5 II 0,002; 0,01; 0,05 10 ans 0,1 + 0,01 0,5 + 0,05	10 ans	Augmentation de l'accroissement pondéral dans le groupe recevant 0,5 mg/kg de norgestrel. Hausse du taux de fibrinogène chez les singes recevant le norgestrel seul ou en association avec l'éthinylœstradiol. Incidence plus élevée de dépigmentation rétinienne dans les groupes traités par l'éthinylœstradiol seul ou combiné au norgestrel.	Aucune anomalie.

### **Reproduction et tératologie**

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

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

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



## RÉFÉRENCES

1. Archer D.F., Maheux R., DelConte A., O'Brien F.B. and the North American Levonorgestrel Study Group (NALSG). A New Low-Dose Monophasic combination Oral contraceptive (Alesse™) with Levonorgestrel 100 µg and Ethinyl Estradiol 20 µg.
2. Bagshaw S. The Combined Oral Contraceptive. Risks and Adverse Effects in Perspective. *Drug Saf* 1995; 12:91-6.
3. Baur D.A., Butler R.C.D. Current concepts in the pathogenesis and treatment of acne. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:651-5.
4. Bradley D.D., Wongerd J., Pettitti D.B., Drauss R.M., Ramcharan S. Serum High-density Lipoprotein Cholesterol in Women using Oral Contraceptives, Estrogens and Progestins. *N. Engl J Med* 1978; 299:17-20.
5. Carlborg L. Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol on the treatment of acne. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986 Suppl 134:29-32.
6. DeGroot H.E., Friedlander S.F. Update on acne. *Curr Opin Pediatrics* 1998;10: 381-6.
7. Drugs taken with Oral Contraceptives. *Br Med J.* 1967; 1:287.
8. Federman D.G., Kirsner R.S. Acne vulgaris: pathogenesis and therapeutic approach. *Am J Managed Care* 2000; 61:78-87.
9. Francis W.G., Dalziel D. Accidental Ingestion of Oral Contraceptives by Children. *Can Med Assoc J.* 1965; 92:191.
10. Hull V.J. The effects of hormonal contraceptives on lactation: Current findings, methodological considerations, and future priorities. *Stud Fam Plann* 1981; 12(4): 134-155.
11. Inman W.H.W., Vessey M.P., Westerholm B., Engelund A. Thromboembolic Disease and the Steroidal Content of Oral Contraceptives. A Report to the Committee on Safety of Drugs *Br Med J* 1970; 2:203-9.
12. Kay C.R. Progestogens and Arterial Disease – Evidence from the Royal College of General Practitioners' Study. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:762-765.
13. Koetsawang S. The effects of contraceptive methods on the quality and quantity of breast milk. *Int J Gynecol Obstet* 1987; 25(Suppl): 115-127.
14. Kolmansberger C.L., Li D., Harrison D.D. Efficacy of levonorgestrel 100 µg/20 µg for the treatment of moderate acne: final report (protocol 0858A1-901). Wyeth-Ayerst CSR039056, 2000.
15. Kolmansberger C.L., Li D., Harrison D.D. Efficacy of levonorgestrel 100 µg/20 µg for the treatment of moderate acne: final report (protocol 0858A1-900). Wyeth-Ayerst CSR039055, 2000.
16. Lemay A., Dewailly S.D., Grenier R., Huard J. Attenuation of mild hyperandrogenic activity in postpubertal acne by a triphasic oral contraceptive containing low doses of ethinyl estradiol and d,l-norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:8-14.
17. Leyden J.J. Therapy for acne vulgaris. *New Engl J Med* 1997;336:1156-62.

18. Lonnerdal B., Forsum E., Hambraeus L. Effect of oral contraceptives on composition and volume of breast milk. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 816-824.
19. Lucky A.W. Endocrine aspects of acne. *Pediatric Clinics of North America* 1983; 30:495-9.
20. Mishell D.R. Jr. Correcting Misconceptions About Oral Contraceptives. *Am J Obstet Gynecol and Ethinyl Estradiol. J Reprod Med.* 1983; 28(1),Suppl.:53-56.
21. Mishell D.R. Oral Contraception-Past, Present, and Future Perspectives. *Int J Fertil* 1991;36:7-18.
22. Nilsson S., Nygren K.G., Johansson E.D.B.: Ethinyl estradiol in human milk and plasma after oral administration. *Contraception* 1978; 17(2): 131-139.
23. Nilsson S., Nygren K.G., Johansson E.D.B. d-Norgestrel concentrations in maternal plasma, milk and child plasma during administration of oral contraceptives to nursing women. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129(2): 178-184.
24. Contraceptifs oraux, rapport 1994 : Rapport du Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction présenté à la Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada.
25. Palatsi R., Hirvensalo E., Liukko P., Malmiharju T., Mattila I., Rithloma P., et al. Serum total and unbound testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) in female acne patients treated with two different oral contraceptives. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1984;64:517-23.
26. Rothe M.J., Grant-Kels J.M. Acne: update on therapeutic choices. *Consultant* 1999; 9:1061-80.
27. Sarteretto J.M., Recio J.C.O. Clinical Evaluation of a Low Dosage Estrogen-Progesterone Association (100 µg of d-norgestrel and 20 µg ethinyl [sic] estradiol). *Clinicae Therapeutica* 1974; 3:399-404. (TRANSLATION).
28. Spona J., Feichtinger W., Kindermann Ch., Wunsch C., Brill K. Inhibition of Ovulation by an Oral Contraceptive containing 100 µg Levonorgestrel in combination with 20 µg Ethinylestradiol. *Contraception* 1996; 54:299-304.
29. Stolley P.D., Tonascia J.A., Tockman M.S., et al. Thrombosis with Low-estrogen Oral Contraceptives. *An J Epidemiol* 1975; 102:197-208.
30. Thorneycroft IH, Stanczyk FZ, Bradshaw KD, Ballagh SA, Nichols M, Weber ME. Effect of low-dose oral contraceptives on androgenic markers and acne. *Contraception* 1999; 60:255-62.
31. Toddywalla VS, Mehta S, Virkar KD, Saxena BN. Release of 19-nor-testosterone type of contraceptive steroids through different drug delivery systems into serum and breast milk of lactating women. *Contraception* 1980; 21(3): 217-223.
32. Toxicity of Oral Contraceptives. *Br Med J.* 1967; 1:38.
33. Wynn V., Adams P.W., Gosland I., et al. Comparison of Effects of Different Combined Oral-Contraceptive Formulations on Carbohydrate and Lipid Metabolism. *Lancet* 1979;i:1045-1049.

34. Monographie de produit, Alesse<sup>®</sup> 21 et Alesse<sup>®</sup> 28. Wyeth Canada. 3 décembre 2018 (n<sup>o</sup> de contrôle : 219900).

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR L'UTILISATRICE

#### Pr AVIANE® 21 et Pr AVIANE® 28

Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'AVIANE 21 et d'AVIANE 28 et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AVIANE 21 et d'AVIANE 28. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

- Pour la prévention de la grossesse;
- Pour traiter l'acné d'intensité modérée chez les femmes de 14 ans ou plus qui sont en mesure de prendre des contraceptifs oraux, qui désirent une mesure contraceptive et qui ont déjà eu leurs premières règles.

##### Les effets de ce médicament :

AVIANE est une pilule anticonceptionnelle (contraceptif oral, anovulant) qui contient deux hormones sexuelles féminines (le lévonorgestrel et l'éthinylœstradiol). On a démontré que ce produit est très efficace pour prévenir la grossesse lorsqu'il est pris selon les directives du médecin. La grossesse comporte toujours plus de risques que le fait de prendre des contraceptifs oraux, sauf chez les fumeuses âgées de plus de 35 ans.

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

##### Efficacité des contraceptifs oraux

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

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

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

Le risque de devenir enceinte augmente si le médicament n'est pas pris conformément à la façon indiquée.

### Autres moyens de prévenir la grossesse

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

Le tableau suivant donne les taux de grossesse observés pour différentes méthodes de contraception, y compris l'absence de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes au cours d'une année.

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

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

Les taux de grossesse varient beaucoup parce que toutes les femmes n'utilisent pas une méthode contraceptive avec la même attention et la même régularité. (Cette observation ne s'applique pas aux DIU puisqu'ils sont posés dans l'utérus.) Les femmes qui font preuve de rigueur peuvent s'attendre à des taux de grossesse se situant dans les valeurs inférieures. Les autres peuvent s'attendre à des taux qui se situent davantage dans le milieu de la fourchette.

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

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

Les contraceptifs oraux ne conviennent pas à toutes les femmes. Chez un petit nombre d'entre elles, des effets indésirables graves peuvent survenir. Votre médecin sera en mesure de vous dire s'il y a des risques dans votre cas. Si vous consultez un autre médecin, dites-lui que vous prenez un contraceptif oral en précisant qu'il s'agit d'AVIANE. La prise d'un contraceptif oral exige toujours la surveillance d'un médecin.

**Vous ne devez pas prendre AVIANE** si vous présentez actuellement, ou si vous avez présenté dans le passé, l'une des affections suivantes :

- crise cardiaque, douleur à la poitrine (angine) ou accident vasculaire cérébral;
- caillots de sang dans les jambes (thrombophlébite), les poumons (embolie pulmonaire), les yeux ou ailleurs;
- troubles de la coagulation sanguine héréditaires ou acquis;

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

**Les ingrédients médicinaux sont :**

Le lévonorgestrel et l'éthinylœstradiol.

**Les ingrédients non médicinaux importants sont :**

Chaque comprimé actif de couleur orange contient les ingrédients non médicinaux suivants :

AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), lactose monohydraté, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé inactif de couleur vert pâle contient les ingrédients non médicinaux suivants :

AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

**Les formes pharmaceutiques sont :**

Les comprimés AVIANE (lévonorgestrel et éthinylœstradiol) sont offerts dans des schémas posologiques de 21 jours (AVIANE 21) et de 28 jours (AVIANE 28).

**AVIANE 21 :** Chaque plaquette contient 21 comprimés de couleur orange renfermant chacun 0,1 mg de lévonorgestrel et 0,02 mg d'éthinylœstradiol.

**AVIANE 28 :** Chaque plaquette contient 21 comprimés de couleur orange et 7 comprimés de couleur vert pâle. Chaque comprimé de couleur orange renferme 0,1 mg de lévonorgestrel et 0,02 mg d'éthinylœstradiol. Les comprimés de couleur vert pâle sont inactifs.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

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

**Les contraceptifs oraux NE PROTÈGENT PAS contre l'infection au VIH (SIDA) ni contre d'autres maladies transmises sexuellement (MTS).**

**Pour obtenir une protection contre les MTS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane EN MÊME TEMPS que les contraceptifs oraux.**

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

**AVANT d'utiliser AVIANE, consultez votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :**

- Seins :
  - antécédents familiaux très marqués de cancer du sein,
  - anomalies touchant le sein telles que douleur, écoulement du mamelon, induration ou masse. Dans certaines circonstances, il peut y avoir des avantages à prendre des contraceptifs oraux et dans d'autres, il peut y avoir des effets indésirables;
- Diabète;
- Hypertension;
- Taux anormal de lipides dans le sang (cholestérol ou triglycérides élevés);
- Tabagisme;
- Maladie cardiaque ou rénale;
- Épilepsie/crises convulsives;
- Antécédents de dépression;
- Fibromes utérins;

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

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

Si vous devez passer des analyses de laboratoire, il faut informer votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux, car ils peuvent modifier les résultats de certaines analyses sanguines.

Veillez également aviser votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux si vous devez subir une intervention chirurgicale **MAJEURE**, ou si vous avez récemment accouché ou subi un avortement au cours du second trimestre de la grossesse. Vous devriez discuter avec lui de la possibilité d'interrompre la prise d'AVIANE 4 semaines avant l'intervention chirurgicale ainsi que pendant un certain temps après l'intervention ou pendant la période d'alitement qui suit.

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

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

## **RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DES CONTRACEPTIFS ORAUX**

### **1. Troubles de la circulation (y compris les caillots dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)**

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

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

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

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

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

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

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

Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux peuvent courir un risque plus élevé d'avoir un cancer du sein avant la ménopause, qui survient vers l'âge de 50 ans. Ces femmes peuvent être des utilisatrices de longue date de contraceptifs oraux (plus de huit ans) ou des femmes qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'utilisation de contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Un diagnostic précoce peut toutefois réduire l'effet du cancer du sein sur l'espérance de vie d'une femme. Les risques liés aux contraceptifs oraux semblent toutefois faibles; toutes les femmes devraient se faire examiner les seins annuellement par un médecin.

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

### 3. Cancer du col de l'utérus

Certaines études ont observé une augmentation du cancer du col de l'utérus chez les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux, même si ces résultats peuvent être liés à d'autres facteurs que l'utilisation de ceux-ci. Cependant, il n'existe pas suffisamment de preuves pour exclure la possibilité que les contraceptifs oraux puissent causer ce type de cancer.

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

### 4. Tumeurs hépatiques

L'utilisation à court et à long terme de contraceptifs oraux a aussi été associée à la croissance de tumeurs hépatiques. Ces tumeurs sont extrêmement rares.

Consultez immédiatement votre médecin si vous présentez une douleur intense ou une masse à l'abdomen. Ce symptôme peut signaler la présence d'une tumeur hépatique.

### 5. Affection de la vésicule biliaire

Les utilisatrices de contraceptifs oraux courent plus de risques d'avoir une affection de la vésicule biliaire nécessitant une chirurgie pendant la première année. Ce risque peut doubler après quatre ou cinq années d'utilisation.

### 6. Utilisation durant la grossesse

Vous ne devez pas prendre de contraceptifs oraux si vous êtes enceinte ou croyez l'être. Ils n'empêcheront pas la grossesse de se poursuivre. Toutefois, aucune donnée probante n'indique que le contraceptif oral a des effets néfastes sur le fœtus. Avant de prendre un médicament pendant la grossesse, consultez votre médecin pour savoir si son utilisation comporte des risques pour l'enfant à naître.

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

Après un accouchement, une fausse couche ou un avortement thérapeutique, votre médecin vous indiquera le moment opportun pour commencer à prendre AVIANE.

### 8. Grossesse après l'arrêt d'AVIANE

Vous serez menstruée lorsque vous cesserez de prendre AVIANE. Vous devriez retarder la grossesse jusqu'à la prochaine menstruation, quatre à six semaines plus tard. De cette façon, il est plus facile de déterminer à quelle date la

grossesse a commencé. Demandez conseil à votre médecin sur les autres méthodes de contraception que vous pourriez utiliser pendant cette période.

### 9. Utilisation pendant l'allaitement

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

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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

### Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec AVIANE comprennent :

- les antiépileptiques, tels que les barbituriques (comme le phénobarbital), la phénytoïne, la primidone, le topiramate et la carbamazépine;
- certains médicaments utilisés pour le traitement de la tuberculose (comme la rifampicine et la rifabutine);
- certains médicaments contre l'infection à VIH ou le sida, tels que le ritonavir;
- les plantes médicinales comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*);
- les antibiotiques (comme les pénicillines et les tétracyclines) utilisés contre les maladies infectieuses;
- la cyclosporine;
- les antifongiques (la griséofulvine);
- les hypocholestérolémiants (p. ex. le clofibrate);
- les antihypertenseurs (contre l'hypertension);
- les antidiabétiques et l'insuline (pour le diabète);
- la prednisone;
- les sédatifs et les hypnotiques (p. ex. les benzodiazépines, les barbituriques, l'hydrate de chloral, le glutéthimide et le méprobamate);
- les antidépresseurs (p. ex. la clomipramine);
- d'autres médicaments, tels que la phénylbutazone, les analgésiques, le modafinil, la troléandomycine ainsi que les vitamines E et B<sub>12</sub>.
- les médicaments contre le virus de l'hépatite C (VHC) comme l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir, avec ou sans la ribavirine.

Veillez informer votre médecin et votre pharmacien si vous prenez actuellement ou si vous avez pris récemment d'autres

médicaments, y compris des produits à base de plantes ou des médicaments vendus sans ordonnance. Informez également tout autre médecin ou dentiste (ou pharmacien) qui pourrait vous prescrire un autre médicament que vous prenez AVIANE. Ils pourront vous dire si vous devez utiliser une autre méthode contraceptive, et ce, pendant combien de temps.

*Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive des interactions médicamenteuses possibles avec AVIANE. Consultez votre médecin pour obtenir de plus amples renseignements sur les interactions médicamenteuses.*

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

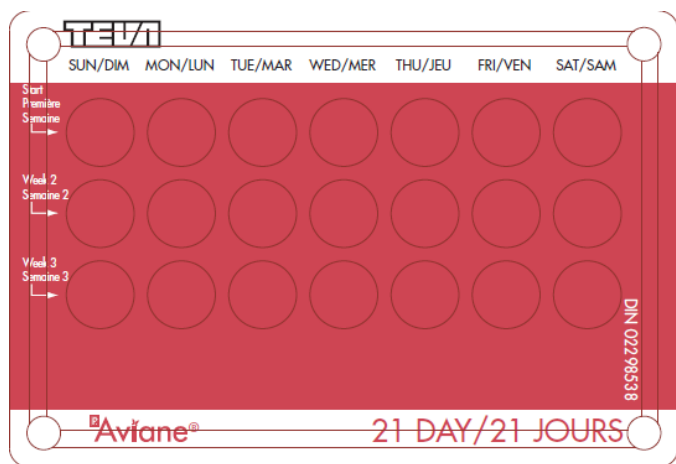
### COMMENT PRENDRE LES CONTRACEPTIFS ORAUX

#### 1. LISEZ ATTENTIVEMENT CES DIRECTIVES :

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

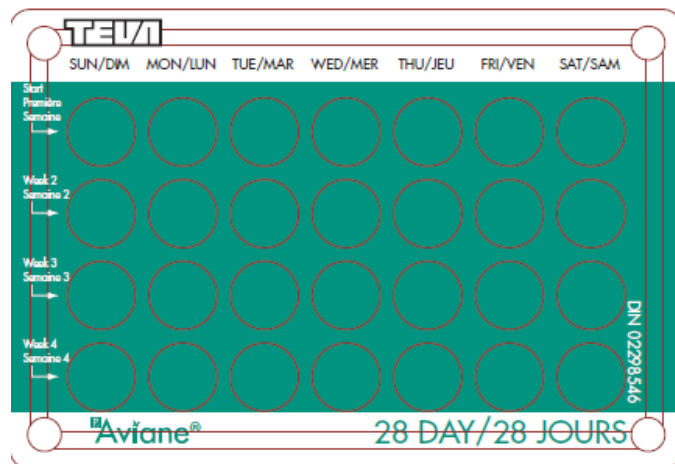
#### 2. VÉRIFIEZ SI VOTRE PLAQUETTE CONTIENT 21 ou 28 comprimés :

- Plaquette de 21 comprimés : 21 comprimés actifs (avec hormones) à prendre chaque jour pendant 3 semaines. Vous ne prenez aucun comprimé la quatrième semaine.



### OU

- Plaquette de 28 comprimés : 21 comprimés actifs (avec hormones) à prendre chaque jour pendant 3 semaines et 7 comprimés « aide-mémoire » (sans hormones) à prendre chaque jour pendant 1 semaine.



3. Vous voudrez sans doute utiliser une deuxième méthode contraceptive (p. ex. des condoms en latex, un spermicide en mousse ou en gelée) pendant les 7 premiers jours du premier cycle d'utilisation. Il s'agit d'une méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos comprimés, le temps de vous habituer à les prendre.
4. **Si vous suivez un traitement médical, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux.**
5. **BEAUCOUP DE FEMMES ONT DE LÉGÈRES PERTES DE SANG OU ONT MAL AU CŒUR PENDANT LES 3 PREMIERS MOIS D'UTILISATION D'UN CONTRACEPTIF ORAL.** Si c'est votre cas, n'arrêtez pas de prendre AVIANE, car la situation se corrige habituellement spontanément. Sinon, consultez votre médecin ou un professionnel de la clinique.
6. **SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE DES COMPRIMÉS, IL SE PEUT QUE VOUS AYEZ DE LÉGÈRES PERTES DE SANG,** même si vous prenez les comprimés ultérieurement. Vous pourriez également avoir légèrement mal au cœur les jours où vous prenez 2 comprimés pour rattraper l'oubli.
7. **SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE DES COMPRIMÉS, À QUELQUE MOMENT QUE CE SOIT, VOUS POUVEZ DEVENIR ENCEINTE. LE RISQUE DE GROSSESSE EST PLUS ÉLEVÉ QUAND :**
  - vous commencez une plaquette en retard;
  - vous oubliez des comprimés au début ou à la fin de la plaquette.
8. **ASSUREZ-VOUS D'AVOIR TOUJOURS À PORTÉE DE MAIN :**
  - UN AUTRE TYPE DE CONTRACEPTIF (comme des condoms en latex, un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pouvez utiliser comme méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos comprimés, et
  - UNE AUTRE PLAQUETTE DE COMPRIMÉS.



9. **SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU DE LA DIARRHÉE, OU SI VOUS PRENEZ CERTAINS MÉDICAMENTS**, comme des antibiotiques, il est possible que vos comprimés ne soient pas aussi efficaces. Utilisez une méthode contraceptive auxiliaire, comme des condoms en latex, un spermicide en mousse ou en gelée, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin, votre pharmacien ou un professionnel de votre clinique.
10. **SI VOUS AVEZ OUBLIÉ PLUS DE 1 COMPRIMÉ 2 MOIS DE SUITE**, discutez avec votre médecin, votre pharmacien ou un professionnel de votre clinique des moyens qui pourraient vous aider à penser à prendre vos comprimés ou de l'utilisation d'une autre méthode contraceptive.
11. **SI VOUS NE TROUVEZ PAS ICI LA RÉPONSE À VOS QUESTIONS, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN, VOTRE PHARMACIEN OU UN PROFESSIONNEL DE VOTRE CLINIQUE.**

### QUAND COMMENCER LA PREMIÈRE PLAQUETTE DE COMPRIMÉS

#### LISEZ ATTENTIVEMENT CES DIRECTIVES :

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

Décidez avec votre médecin ou un professionnel de votre clinique quel est le meilleur jour pour commencer votre première plaquette de comprimés. Celle-ci peut contenir 21 comprimés (21 jours) ou 28 comprimés (28 jours).

#### A. SCHÉMA DE 21 JOURS

Avec ce type de contraceptif oral, vous prenez des comprimés pendant 21 jours et vous arrêtez d'en prendre pendant 7 jours. Vous ne devez pas arrêter de prendre de comprimés pendant plus de 7 jours de suite.

1. **LE PREMIER JOUR DE VOS MENSTRUATIONS (SAIGNEMENTS) EST LE JOUR 1 DU CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre vos comprimés soit le jour 1, soit le jour 5 ou encore le premier dimanche après le début de vos menstruations. Si elles commencent un dimanche, prenez votre premier comprimé le même jour. Si vous avez commencé à prendre les comprimés AVIANE après le jour 1 du premier cycle menstruel ou du post-partum, une méthode contraceptive auxiliaire devrait être utilisée jusqu'à ce que les 7 premiers comprimés actifs aient été pris pendant 7 jours consécutifs. Une méthode contraceptive non hormonale (p. ex. des condoms en latex ou un spermicide en mousse ou en gelée) devrait être utilisée pendant les 7 premiers jours.
2. Prenez un comprimé chaque jour environ à la même heure pendant 21 jours. **ENSUITE, NE PRENEZ AUCUN COMPRIMÉ PENDANT 7 JOURS.** Commencez une nouvelle plaquette la huitième journée. Vous aurez

probablement vos menstruations pendant les 7 jours où vous ne prenez pas de comprimés. (Ces menstruations peuvent être plus légères et de plus courte durée que vos menstruations habituelles.)

#### VOICI 2 FAÇONS DE SE RAPPELER DANS QUEL ORDRE PRENDRE LES CONTRACEPTIFS ORAUX

1. Suivre les jours de la semaine (comme on l'indique au-dessus des comprimés).
2. Assurez-vous toujours de finir les comprimés de couleur orange avant de vous rendre à la semaine où vous ne prenez pas de comprimés.

#### B. SCHÉMA DE 28 JOURS

Avec ce type de contraceptif oral, vous prenez 21 comprimés qui contiennent des hormones et 7 comprimés qui n'en contiennent pas.

1. **LE PREMIER JOUR DE VOS MENSTRUATIONS (SAIGNEMENTS) EST LE JOUR 1 DU CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre vos comprimés soit le jour 1, soit le jour 5 ou encore le premier dimanche après le début de vos menstruations. Si elles commencent un dimanche, prenez votre premier comprimé le même jour. Si vous avez commencé à prendre les comprimés AVIANE après le jour 1 du premier cycle menstruel ou du post-partum, une méthode contraceptive auxiliaire devrait être utilisée jusqu'à ce que les 7 premiers comprimés actifs aient été pris pendant 7 jours consécutifs. Une méthode contraceptive non hormonale (p. ex. des condoms en latex ou un spermicide en mousse ou en gelée) devrait être utilisée pendant les 7 premiers jours.
2. Prenez votre comprimé à peu près à la même heure tous les jours pendant 28 jours. Commencez une nouvelle plaquette le lendemain; **PRENEZ SOIN DE NE PAS OUBLIER DE JOURS.** Vos menstruations devraient survenir au cours des 7 derniers jours d'utilisation de la plaquette.

#### VOICI 2 FAÇONS DE SE RAPPELER DANS QUEL ORDRE PRENDRE LES CONTRACEPTIFS ORAUX

1. Suivre les jours de la semaine (comme on l'indique au-dessus des comprimés).
2. Assurez-vous toujours de finir les comprimés de couleur orange avant de prendre les comprimés inactifs de couleur vert pâle.

#### QUE FAIRE DURANT LE MOIS

1. **PRENEZ VOTRE COMPRIMÉ À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE TOUS LES JOURS JUSQU'À CE QUE LA PLAQUETTE SOIT VIDE.**
2. Essayez d'associer la prise de votre comprimé à une activité quotidienne, comme un repas ou le coucher.

3. Ne sautez pas de comprimés, même si vous avez des saignements entre les menstruations ou si vous avez mal au cœur (des nausées).

4. N'oubliez pas de comprimés. même si vous n'avez pas fréquemment de relations sexuelles.

5. **LORSQUE VOUS AVEZ TERMINÉ UNE PLAQUETTE DE :**

• **21 COMPRIMÉS**

ATTENDEZ 7 JOURS avant de commencer une autre plaquette. Vous aurez vos menstruations pendant cette semaine-là.

• **28 COMPRIMÉS**

Commencez une autre plaquette **LE LENDEMAIN**. Prenez 1 comprimé par jour, sans laisser passer de jours entre les plaquettes.

**Surdosage**

Les symptômes de surdosage observés peuvent comprendre : nausées, vomissements, sensibilité des seins, étourdissements, douleurs abdominales, somnolence et fatigue. Chez la femme, un surdosage peut aussi causer des métrorragies.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre pharmacien ou le centre antipoison de votre région.

**Dose oubliée**

**QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI**

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

DÉBUT UN DIMANCHE	DÉBUT UN AUTRE JOUR QUE LE DIMANCHE
<b>Oubli de 1 pilule</b>	<b>Oubli de 1 pilule</b>
Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre 2 pilules le même jour.	Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre 2 pilules le même jour.
<b>Oubli de 2 pilules de suite</b>	<b>Oubli de 2 pilules de suite</b>

<p><b>2 premières semaines</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prenez 2 pilules le jour où vous constatez l'oubli et 2 pilules le jour suivant.</li> <li>2. Ensuite, prenez 1 pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini la plaquette.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire (barrière) si vous avez des rapports sexuels moins de 7 jours après l'oubli.</li> </ol> <p><b>Troisième semaine</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Continuez à prendre 1 pilule par jour jusqu'au dimanche.</li> <li>2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire (barrière) si vous avez des rapports sexuels moins de 7 jours après l'oubli.</li> <li>4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'êtes pas menstruée 2 mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</b></p>	<p><b>2 premières semaines</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prenez 2 pilules le jour où vous constatez l'oubli et 2 pilules le jour suivant.</li> <li>2. Ensuite, prenez 1 pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini la plaquette.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire (barrière) si vous avez des rapports sexuels moins de 7 jours après l'oubli.</li> </ol> <p><b>Troisième semaine</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour.</li> <li>2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire (barrière) si vous avez des rapports sexuels moins de 7 jours après l'oubli.</li> <li>3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'êtes pas menstruée 2 mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</b></p>
<p><b>Oubli de 3 pilules de suite ou plus</b></p> <p><b>N'importe quand au cours du cycle</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Continuez à prendre 1 pilule par jour jusqu'au dimanche.</li> <li>2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire (barrière) si vous avez des rapports sexuels moins de 7 jours après l'oubli.</li> <li>4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'êtes pas menstruée 2 mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</b></p>	<p><b>Oubli de 3 pilules de suite ou plus</b></p> <p><b>N'importe quand au cours du cycle</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour.</li> <li>2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire (barrière) si vous avez des rapports sexuels moins de 7 jours après l'oubli.</li> <li>3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'êtes pas menstruée 2 mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</b></p>

**REMARQUE : PLAQUETTE DE 28 JOURS** - Si vous oubliez de prendre 1 des 7 comprimés « aide-mémoire » (sans hormones) de la quatrième semaine, jetez de façon sécuritaire les comprimés que vous n'avez pas pris. Puis continuez à prendre 1 comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide. Vous n'avez pas besoin de recourir à une méthode contraceptive supplémentaire.

Assurez-vous que vous avez toujours sous la main :

- une méthode contraceptive supplémentaire (p. ex. des condoms en latex ou un spermicide en mousse ou en gelée) en cas d'oubli de comprimés;
- une autre plaquette de comprimés pleine.

**SI VOUS OUBLIEZ PLUS DE 1 COMPRIMÉ 2 MOIS DE SUITE, DISCUTEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU UN PROFESSIONNEL DE VOTRE CLINIQUE** des moyens qui pourraient vous aider à penser à prendre vos comprimés, ou de l'utilisation d'une autre méthode contraceptive.

**Avantages non contraceptifs des contraceptifs oraux**

Plusieurs bienfaits pour la santé sont associés à l'utilisation des contraceptifs oraux :

- Les contraceptifs oraux combinés (œstroprogestatifs) réduisent l'incidence du cancer de l'utérus et des ovaires.
- Les contraceptifs oraux diminuent la probabilité d'affections bénignes (non cancéreuses) du sein et de kystes de l'ovaire.
- Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive.
- Les contraceptifs oraux peuvent réduire l'intensité des douleurs menstruelles et du syndrome prémenstruel (SPM).
- Ils peuvent également atténuer l'acné, la pilosité excessive et les troubles associés aux hormones mâles.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Certaines utilisatrices des contraceptifs oraux ont des effets indésirables désagréables. La plupart des effets indésirables sont temporaires et ne présentent pas de danger pour la santé.

Il peut s'agir d'une sensibilité des seins, de nausées et de vomissements. Certaines utilisatrices prendront ou perdront du poids. Un grand nombre de ces effets indésirables se produisent avec des contraceptifs oraux combinés à dose élevée. Ces effets indésirables sont moins fréquents avec les contraceptifs oraux à faible dose actuellement offerts.

Des saignements vaginaux ou des tachetures et des modifications sur le plan des menstruations peuvent se produire. Ces effets indésirables disparaissent généralement après les premiers cycles. Ce ne sont pas des indications pour arrêter l'utilisation des contraceptifs oraux. Sauf si des complications plus importantes surviennent, la décision d'arrêter l'utilisation d'un contraceptif oral ou de changer de marque doit être prise seulement après trois mois d'utilisation consécutive. À l'occasion, certaines utilisatrices présentent une tension artérielle élevée qui peut les obliger à cesser de prendre des contraceptifs oraux.

Les autres effets indésirables comprennent, entre autres, les suivants :

- croissance de fibromes utérins préexistants;
- augmentation ou diminution de la pilosité, de la libido et de l'appétit;
- modification de la pigmentation cutanée;
- céphalées;
- résultats anormaux d'analyse du foie, nausées, vomissements, douleur intense ou masse dans l'abdomen;
- éruptions cutanées;
- infections vaginales.

Quoique rarement, les utilisatrices de contraceptifs oraux peuvent avoir besoin de changer la prescription de leurs lentilles cornéennes ou ne peuvent pas en porter.

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE		
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas
	Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien	

Peu fréquent	Douleur aiguë dans la poitrine, expectorations sanglantes ou essoufflement soudain			✓
	Douleur ou enflure des jambes			✓
	Douleur thoracique constrictive ou lourdeur dans la poitrine			✓
	Maux de tête ou vomissements intenses, soudains ou s'aggravant, étourdissements ou perte de conscience, troubles de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement dans un bras ou une jambe			✓
	Perte soudaine de la vue, partielle ou complète			✓
	Résultats d'analyse du foie anormaux, nausées, vomissements, douleur intense ou masse à l'abdomen	✓		
	Humeur triste persistante			✓
	Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			✓
	Enflure inhabituelle des membres	✓		
	Masses dans les seins	✓		
	Saignement vaginal inattendu (anormal)	✓		

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez tout effet inattendu durant la prise d'AVIANE, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Dès l'ouverture de l'emballage d'AVIANE 21 ou d'AVIANE 28, gardez la plaquette de comprimés à l'abri de la lumière en la rangeant dans l'étui protecteur fourni à cet effet. Rangez hors de la portée des enfants et des animaux.

## Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3

Courriel : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)

Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée

30 Novopharm Court

Toronto (Ontario)

Canada M1B 2K9

[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Dernière révision : 15 mars 2019