

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **LOLO**[®]

Comprimés d'éthinylœstradiol / Comprimés d'acétate de noréthindrone et d'éthinylœstradiol
Comprimés, éthinylœstradiol à 10 mcg / acétate de noréthindrone à 1 mg et éthinylœstradiol à 10 mcg,
voie orale

Norme du fabricant

Contraceptif oral (code ATC : G03AB04)

Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec)
H4S 1Z1

Date d'autorisation initiale :
12 décembre 2013
Date de révision :
14 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 263050

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de la plus récente autorisation	
--	--

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	6
4.5 Dose omise	7
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières.....	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Femmes qui allaitent	17
7.1.3 Enfants	17
7.1.4 Personnes âgées	17
7.1.5 Indice de masse corporelle (IMC)	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	17
8.1 Aperçu des effets indésirables	17
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	19

8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	20
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques....	20
8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants	21
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	21
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	21
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	22
9.3	Interactions médicament-comportement.....	22
9.4	Interactions médicament-médicament.....	22
9.5	Interactions médicament-aliment.....	28
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	28
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	28
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
10.1	Mode d'action	29
10.2	Pharmacodynamie.....	29
10.3	Pharmacocinétique.....	30
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	34
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	34
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	35
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	35
14	ÉTUDES CLINIQUES	36
14.1	Études cliniques par indication.....	36
	Prévention de la grossesse	36
15	MICROBIOLOGIE.....	39
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	39
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES	44

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LOLO® (éthinyloestradiol / acétate de noréthindrone et éthinyloestradiol) est indiqué pour :

- la prévention de la grossesse.

Une étude clinique multicentrique ouverte de 1 an (13 cycles de 28 jours), menée chez 1 582 femmes, a évalué l'innocuité et l'efficacité de LOLO. Dans le cadre de cette étude, 1 270 femmes âgées de 18 à 35 ans ont participé à l'évaluation de l'efficacité de LOLO, ce qui correspond à 12 482 cycles de 28 jours évaluables d'exposition au médicament. **Le taux de grossesse (indice de Pearl) chez les femmes âgées de 18 à 35 ans était de 2,92 grossesses par 100 femmes-années d'utilisation.** Voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

L'efficacité de LOLO n'a pas été évaluée chez les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) > 35 kg/m².

L'exposition à un œstrogène exogène est moindre avec LOLO qu'avec d'autres contraceptifs oraux combinés contenant des œstrogènes de synthèse similaires. Les avantages potentiels de LOLO résultant d'une exposition moins importante à l'œstrogène n'ont pas été évalués.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication chez les personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

- L'utilisation de LOLO est contre-indiquée avec le schéma thérapeutique contre le virus de l'hépatite C (VHC) associant l'ombitasvir, le paritaprèvir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
- LOLO est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'éthinyloestradiol ou à l'acétate de noréthindrone, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

LOLO ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

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

- maladie hépatique évolutive, ou présence ou antécédents de tumeur hépatique bénigne ou maligne;
- cancer du sein confirmé ou soupçonné;
- cancer de l'endomètre ou autre néoplasme œstrogénodépendant confirmé ou soupçonné;
- saignements vaginaux anormaux de cause inconnue;
- ictère d'origine stéroïdienne, ictère cholestatique, antécédents d'ictère gravidique;
- toute lésion oculaire attribuable à une affection vasculaire ophtalmique telle qu'une perte partielle ou totale de la vue ou des anomalies du champ visuel;
- grossesse confirmée ou soupçonnée;
- présence ou antécédents de migraines avec aura focale;
- présence ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycémie grave;
- présence de facteurs de risque graves ou multiples de thrombose artérielle ou veineuse tels que :
 - hypertension grave (tension artérielle constamment $\geq 160/100$ mm Hg);
 - hypertension non maîtrisée;
 - prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle : mutation du facteur V de Leiden et résistance à la protéine C activée, déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, hyperhomocystéinémie (p. ex., attribuable aux mutations C677T et A1298 du gène de la MTHFR), mutation G20210A du gène de la prothrombine et anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique);
 - dyslipoprotéinémie grave;
 - âge > 35 ans et tabagisme;
 - diabète sucré avec atteinte vasculaire;
 - intervention chirurgicale lourde associée à un risque accru de thromboembolie postopératoire;
 - immobilisation prolongée.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Le tabagisme accroît le risque d'événements cardiovasculaires graves associé à l'utilisation de contraceptifs hormonaux. Ce risque augmente avec l'âge, en particulier à partir de 35 ans, et avec le nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les fumeuses âgées de plus de 35 ans ne doivent pas utiliser LOLO. Voir [Appareil cardiovasculaire](#).
- Les femmes doivent être informées que les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le sida. Pour se protéger contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane **EN MÊME TEMPS** que le contraceptif oral.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Pour obtenir une efficacité contraceptive maximale, il faut prendre LOLO exactement comme il a été prescrit et à intervalles ne dépassant pas 24 heures.

- Les comprimés LOLO peuvent être pris sans égard aux repas.

- Le traitement par LOLO consiste à prendre 1 comprimé bleu contenant un œstrogène et un progestatif chaque jour pendant 24 jours, 1 comprimé blanc contenant seulement un œstrogène chaque jour pendant 2 jours et 1 comprimé placebo lilas chaque jour pendant 2 jours.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Premier cycle d'utilisation

- La possibilité d'une ovulation et d'une conception avant le début du traitement doit être prise en considération. Il faut aviser la femme de prendre le premier comprimé LOLO soit le premier jour des menstruations (traitement commençant le premier jour du cycle) ou le premier dimanche suivant le début des menstruations (traitement commençant le dimanche). Si les menstruations commencent un dimanche, le premier comprimé (bleu) doit être pris ce jour-là. La femme doit prendre 1 comprimé bleu par jour pendant 24 jours consécutifs, 1 comprimé blanc par jour les 2 jours suivants, puis 1 comprimé lilas par jour les 2 jours suivants. Au cours du premier cycle d'un traitement commençant le dimanche, l'efficacité contraceptive ne doit pas reposer uniquement sur la prise de LOLO jusqu'à ce que la femme ait pris 1 comprimé bleu par jour pendant 7 jours consécutifs; la femme doit utiliser une méthode contraceptive d'appoint non hormonale (tels des condoms en latex ou en polyuréthane, ou un spermicide) pendant cette période de 7 jours. LOLO est efficace dès le premier jour du traitement si la prise des comprimés commence le premier jour du cycle menstruel.
- La femme doit commencer le prochain traitement de 28 jours, et tous les autres qui suivront, le même jour de la semaine où elle a commencé son premier traitement, en suivant le même schéma posologique : prise quotidienne de 1 comprimé bleu pendant 24 jours, de 1 comprimé blanc les 2 jours suivants, puis de 1 comprimé lilas les 2 jours suivants. Si pendant l'un des cycles, la femme commence le traitement en retard, elle devra utiliser une méthode contraceptive d'appoint non hormonale pour prévenir la grossesse jusqu'à ce qu'elle ait pris 1 comprimé bleu par jour pendant 7 jours consécutifs.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants. Voir [1 INDICATIONS](#).

4.4 Administration

Passage d'une autre méthode contraceptive hormonale à LOLO

Lorsqu'une femme désire commencer à prendre LOLO après un traitement de 21 jours par un contraceptif sous forme de comprimés oraux, de timbres transdermiques ou d'un anneau vaginal, elle doit attendre 7 jours après la prise du dernier comprimé ou après le dernier jour d'utilisation du timbre transdermique ou de l'anneau vaginal. La femme aura probablement un saignement de retrait au cours de cette semaine. Elle doit s'assurer de ne pas commencer le traitement par LOLO plus de 7 jours après la fin du traitement précédent de 21 jours. Lorsqu'une femme passe au traitement par LOLO après un traitement de 28 jours par un contraceptif sous forme de comprimés oraux, elle doit commencer la prise de LOLO le lendemain de la prise du dernier comprimé du traitement précédent. Elle ne doit pas laisser passer de jours sans prendre de contraceptif oral entre les 2 traitements. Lorsqu'une femme cesse de prendre un contraceptif oral contenant un progestatif seulement, elle peut commencer le traitement par LOLO dès le lendemain. Lorsqu'une femme cesse le traitement par un contraceptif administré au moyen d'un implant ou par injection, elle doit commencer à prendre LOLO le jour du retrait de l'implant ou le jour prévu de l'injection suivante. Une femme qui utilisait un dispositif intra-utérin (DIU) devra peut-être utiliser une méthode contraceptive d'appoint, selon le moment où le DIU a été retiré.

Survenue de microrragies ou de métrorragies

Des métrorragies ou des microrragies peuvent survenir chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux combinés (COC), surtout au cours des 3 premiers mois d'utilisation. Il faut dire à la femme de poursuivre son traitement sans modification. Ces types de saignements sont habituellement transitoires et sans importance; cependant, en cas de saignements persistants ou de longue durée, la femme doit consulter son professionnel de la santé.

Absence de saignement de retrait

Bien qu'une grossesse soit peu probable si LOLO a été pris selon les directives, il faut envisager la possibilité d'une grossesse en l'absence d'un saignement de retrait. Si la femme n'a pas respecté le schéma thérapeutique (a omis un ou plusieurs comprimés ou a commencé à prendre les comprimés avec un retard d'un ou de plusieurs jours), il faut envisager la probabilité d'une grossesse dès l'absence de ses premières menstruations, et des mesures diagnostiques appropriées doivent être prises. Si la femme a respecté le schéma posologique et si elle a eu 2 cycles consécutifs sans menstruations, la possibilité d'une grossesse doit être écartée. La femme doit cesser de prendre des contraceptifs hormonaux si une grossesse est confirmée.

Utilisation après un accouchement ou un avortement provoqué ou spontané

En raison du risque accru de thromboembolie, la femme doit attendre au moins 28 jours après la fin de la grossesse avant de commencer à prendre LOLO si elle n'allait pas. Il faut prendre en considération le risque accru de troubles thromboemboliques pendant le postpartum chez les femmes qui commencent à prendre LOLO pendant cette période (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) concernant les troubles thromboemboliques). Il faut dire à la femme d'utiliser une méthode contraceptive d'appoint non hormonale pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés. Cependant, si la femme a déjà eu des relations sexuelles, la possibilité d'une ovulation et d'une conception avant le début du traitement doit être envisagée.

Le traitement par LOLO peut être instauré immédiatement après un avortement provoqué ou spontané au cours du premier trimestre. Si la femme commence à prendre LOLO immédiatement, aucune autre mesure contraceptive n'est nécessaire.

4.5 Dose omise

La possibilité d'une croissance folliculaire et d'une ovulation et le risque d'une grossesse augmentent avec le nombre de jours consécutifs où la femme omet de prendre un comprimé bleu ou blanc. L'omission de 1 ou des 2 comprimés lilas ne diminue pas l'efficacité contraceptive si la femme recommence à prendre les comprimés actifs bleus au jour prévu. Un retard dans la prise des comprimés actifs peut entraîner une réduction de l'efficacité contraceptive.

Le fait d'omettre de prendre des comprimés peut causer des microrragies ou de légers saignements même si la femme prend une double dose par la suite. Des métrorragies qui surviennent après l'omission de comprimés bleus ou blancs sont généralement transitoires et sans conséquence. Des nausées peuvent aussi survenir les jours où la femme prend une double dose pour compenser une omission.

Il faut dire à la femme d'utiliser le tableau suivant lorsqu'elle omet de prendre 1 ou plusieurs comprimés contraceptifs et de consulter les directives s'appliquant au nombre de comprimés omis dans la colonne correspondant au jour où elle a commencé son traitement.

Traitement commençant le dimanche	Traitement commençant le premier jour du cycle
Omission de 1 comprimé bleu	
Prenez-le dès que vous constatez l'omission. Prenez le comprimé suivant au moment habituel. Cela signifie que vous pourriez prendre 2 comprimés le même jour.	
Omission de 2 comprimés bleus consécutifs au cours de la semaine 1 ou 2	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Prenez 2 comprimés le jour où vous constatez l'omission, et 2 comprimés le lendemain. 2. Prenez ensuite 1 comprimé par jour jusqu'à ce que vous finissiez la plaquette. 3. Utilisez une méthode contraceptive d'appoint (méthode barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours qui suivent l'omission. 	
Omission de 2 comprimés (bleus ou blancs) consécutifs au cours de la semaine 3 ou 4	
ou	
Omission de 3 comprimés (bleus ou blancs) consécutifs ou plus à n'importe quel moment du cycle	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez de prendre 1 comprimé chaque jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire la plaquette entamée. Commencez à prendre les comprimés d'une nouvelle plaquette ce jour-là. 3. Utilisez une méthode contraceptive d'appoint si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours qui suivent l'omission. 4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire la plaquette entamée. 2. Commencez à prendre les comprimés d'une nouvelle plaquette ce jour-là. 3. Utilisez une méthode contraceptive d'appoint si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours qui suivent l'omission. 4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là.
Si vous n'avez pas de règles 2 mois de suite, communiquez avec votre professionnel de la santé.	

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

5 SURDOSAGE

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

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé blanc 10 mcg d'éthinylœstradiol	Lactose monohydraté, mannitol, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, povidone, glycolate d'amidon sodique et vitamine E
	Comprimé bleu 1 mg d'acétate de noréthindrone et 10 mcg d'éthinylœstradiol	Lactose monohydraté, mannitol, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, povidone, glycolate d'amidon sodique, vitamine E et laque d'aluminium bleu brillant FCF
	Comprimé lilas Placebo ne contenant aucun ingrédient actif	Lactose anhydre, mélange de pigments laqués, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline

Les comprimés LOLO sont offerts en plaquettes alvéolées contenant 24 comprimés actifs bleus, 2 comprimés actifs blancs et 2 comprimés placebos lilas. Chaque comprimé bleu de forme ronde porte l'inscription « WC » d'un côté et « 421 » de l'autre. Chaque comprimé blanc de forme hexagonale porte l'inscription « WC » d'un côté et « 422 » de l'autre. Les comprimés placebos lilas de forme ronde ne portent aucune inscription.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Cesser le traitement dès le premier signe :

- **de troubles thromboemboliques et cardiovasculaires** tels que thrombophlébite, embolie pulmonaire, troubles cérébrovasculaires, ischémie myocardique, thrombose mésentérique, exophtalmie et thrombose rétinienne;
- **d'états qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire** (p. ex., immobilisation après un accident ou alitement en raison d'une maladie prolongée). D'autres méthodes contraceptives non hormonales doivent être utilisées jusqu'à la reprise des activités normales. En ce qui a trait à l'utilisation des contraceptifs oraux lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue, voir [Considérations peropératoires](#);
- **d'une perte de la vue — partielle ou totale;**
- **d'un œdème papillaire ou de lésions vasculaires ophtalmiques;**
- **d'une céphalée intense de cause inconnue ou de l'aggravation d'une migraine préexistante;**
- **de l'augmentation du nombre de crises épileptiques.**

Les renseignements suivants proviennent d'études réalisées sur des COC.

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

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

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

Cancérogenèse et mutagenèse

Cancer du sein

Les femmes atteintes d'un cancer du sein ou ayant des antécédents de cancer du sein ne doivent pas utiliser LOLO, car le cancer du sein est hormonosensible. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

L'âge et les antécédents familiaux importants sont les principaux facteurs de risque de cancer du sein. D'autres facteurs de risque établis comprennent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme à un âge avancé. Les groupes de femmes susceptibles de présenter un risque accru de cancer du sein avant la ménopause sont les utilisatrices de longue date de COC (plus de 8 ans) et celles qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, les contraceptifs oraux pourraient accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Comme l'augmentation du risque potentiel lié à la prise de contraceptifs oraux est faible, il n'y a pas lieu de modifier les habitudes de prescription pour le moment.

Il est important d'enseigner la méthode d'autoexamen des seins aux femmes qui prennent des contraceptifs oraux et de leur demander d'aviser leur médecin si elles décèlent une masse quelconque. Un examen clinique annuel des seins est aussi recommandé, car la prise de médicaments contenant des œstrogènes pourrait entraîner une évolution rapide du cancer du sein.

Cancer du col de l'utérus

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

Carcinomes hépatocellulaires

Des carcinomes hépatocellulaires pourraient être associés à l'utilisation de contraceptifs oraux. Le risque semble augmenter avec la durée de l'utilisation des contraceptifs hormonaux (> 8 ans).

Cependant, le risque de cancer du foie attribuable à l'utilisation de contraceptifs oraux (incidence excédentaire) est extrêmement faible (< 1 cas/million d'utilisatrices). Une tumeur au foie doit être prise en considération dans le cadre du diagnostic différentiel en présence d'une douleur intense dans la région abdominale supérieure, d'une hypertrophie du foie ou de signes d'hémorragie intraabdominale chez des femmes prenant des COC. Voir [Nodules hépatiques](#).

Appareil cardiovasculaire

Facteurs prédisposant à la coronaropathie

Le tabagisme accroît le risque d'événements cardiovasculaires graves et de décès. Ce risque augmente davantage avec l'utilisation de contraceptifs oraux, en particulier chez les femmes âgées de plus de 35 ans, et avec le nombre de cigarettes fumées. Des données convaincantes appuient la limite d'âge de 35 ans pour l'utilisation de contraceptifs oraux chez les fumeuses.

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

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

Hypertension

La prise de COC est contre-indiquée en présence d'hypertension non maîtrisée. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée relativement aux effets de LOLO sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

Système endocrinien et métabolisme

Diabète

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

Effets sur les lipides et autres effets métaboliques

Une faible proportion de femmes présenteront des modifications indésirables du bilan lipidique pendant qu'elles prennent des contraceptifs oraux. Les femmes qui présentent une dyslipidémie non

maîtrisée doivent utiliser une autre méthode de contraception. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#). Une hausse du taux des triglycérides plasmatiques peut entraîner une pancréatite et d'autres complications.

Appareil digestif

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

Réduction de l'efficacité

L'efficacité des COC pourrait être réduite en cas d'omission de comprimés, de troubles gastro-intestinaux ou d'utilisation concomitante de certains médicaments. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Appareil génito-urinaire

Saignements vaginaux

Des saignements (métrorragies) et (ou) des saignotements (microrragies) imprévus peuvent survenir chez les femmes qui prennent des COC, surtout au cours des 3 premiers mois d'utilisation. Dans le cadre de l'étude pivot sur l'utilisation de LOLO, 1 257 femmes (85,9 %) ont eu une métrorragie et (ou) une microrragie à un moment donné au cours des cycles 2 à 13 de l'étude. L'incidence des métrorragies et des microrragies a été maximale au cycle 2 (53 %) et minimale au cycle 13 (36 %). Le nombre moyen de jours de métrorragies et (ou) de microrragies par cycle a diminué de 3,2 jours au cycle 2 à 1,8 jour au cycle 13. Voir [Profil des saignements](#).

Il faut évaluer les saignements vaginaux irréguliers et persistants afin d'exclure une affection sous-jacente.

Les saignements et (ou) les saignotements de retrait prévus sont demeurés relativement constants au cours de cette étude de 1 an, la moyenne des jours de saignements ou de saignotements de retrait étant de moins de 2 jours par cycle, compte tenu de toutes les participantes et de tous les cycles.

Fibromes

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

Système sanguin et lymphatique

Selon des études épidémiologiques, il existerait un lien entre l'utilisation de COC et un risque accru de troubles thrombotiques et thromboemboliques artériels et veineux, tels l'infarctus du myocarde, la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et les AVC.

Thromboembolie veineuse (TEV)

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

Une vaste étude prospective de cohorte comparant 3 groupes de participantes a montré que la fréquence des diagnostics de TEV varie environ entre 8 et 10 par 10 000 femmes-années chez les

utilisatrices de contraceptifs oraux à faible teneur en œstrogène (< 50 mcg d'éthinylœstradiol). Selon les plus récentes données, la fréquence des diagnostics de TEV serait d'environ 4,4 par 10 000 femmes-années chez les femmes qui n'utilisent pas de COC et qui ne sont pas enceintes et de 20 à 30 par 10 000 femmes-années chez les femmes enceintes ou en postpartum.

Dans l'ensemble, le risque de TEV chez les utilisatrices de COC à faible teneur en œstrogène (< 50 mcg d'éthinylœstradiol) est de 2 à 3 fois plus élevé que chez les femmes qui n'utilisent pas de COC et qui ne sont pas enceintes, mais demeure plus faible que le risque associé à la grossesse et à l'accouchement.

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

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

Thromboembolie artérielle (TEA)

Le risque de TEA chez les utilisatrices de contraceptifs oraux contenant < 50 mcg d'éthinylœstradiol varie de 1 à 3 cas par 10 000 femmes-années. Les TEA peuvent comprendre l'AVC, l'occlusion vasculaire ou l'infarctus du myocarde.

Les thromboembolies artérielles peuvent être mortelles.

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

Les autres facteurs de risque généraux de thromboembolie veineuse ou artérielle comprennent, sans s'y limiter, l'âge, l'obésité grave (IMC > 30 kg/m²), les antécédents personnels de TEV ou de TEA, les antécédents familiaux de TEV ou de TEA (la survenue d'un cas chez un proche parent à un âge relativement jeune pourrait indiquer une prédisposition génétique) et le lupus érythémateux disséminé. Si une prédisposition héréditaire ou acquise à la TEV ou à la TEA est soupçonnée, la femme doit être adressée à un spécialiste qui l'aidera à décider si elle devrait ou non utiliser un COC. Une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale lourde ou un traumatisme peuvent accroître temporairement le risque de TEV ou de TEA. Dans ces cas, il est préférable d'interrompre l'utilisation du COC (au moins 4 semaines à l'avance dans le cas d'une intervention chirurgicale non urgente) et de ne la reprendre que 2 semaines après que la femme ait retrouvé sa mobilité totale. Par ailleurs, les femmes qui ont des varices ou une jambe dans le plâtre doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Les autres facteurs de risque sont notamment le tabagisme (le risque de TEV ou de TEA augmente davantage avec l'âge et le nombre de cigarettes fumées, en particulier chez les femmes âgées de plus de 35 ans), la dyslipoprotéïnémie, l'hypertension, la migraine, la cardiopathie valvulaire et la fibrillation auriculaire.

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

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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

Hépatite C

La femme doit cesser de prendre LOLO avant l'instauration du traitement contre le VHC associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#). Durant les études cliniques sur l'association d'ombitasvir, de paritaprévir et de ritonavir, avec ou sans dasabuvir, les hausses du taux d'alanine aminotransférase (ALT) atteignant 5 à plus de 20 fois la limite supérieure de la normale étaient significativement plus fréquentes chez les femmes en bonne santé et les femmes infectées par le VHC qui prenaient des médicaments contenant de l'éthinyloestradiol, comme les COC. Il est conseillé aux médecins de consulter le libellé du traitement contre le VHC associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, pris de façon concomitante pour obtenir de plus amples renseignements sur la reprise du traitement par LOLO.

Ictère

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

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

Maladie de la vésicule biliaire

Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux présentent un risque accru de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale au cours de la première année d'utilisation. Le risque pourrait doubler après 4 ou 5 ans.

Nodules hépatiques

Des nodules hépatiques (adénomes et hyperplasie nodulaire focale) ont été signalés, en particulier chez des utilisatrices de longue date de contraceptifs oraux. Bien que ces lésions soient extrêmement rares, elles ont causé des hémorragies intraabdominales mortelles et doivent être prises en considération chez les femmes présentant une masse abdominale, une douleur abdominale aiguë ou des signes d'hémorragie intraabdominale.

Système immunitaire

Œdème de Quincke (angio-œdème)

Les œstrogènes exogènes pourraient causer ou exacerber les symptômes d'un œdème de Quincke (angio-œdème), surtout chez les femmes atteintes d'une forme héréditaire de la maladie.

Surveillance et examens de laboratoire

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

Le premier examen de suivi devrait avoir lieu 3 mois après la prescription du contraceptif oral. Par la suite, les examens devraient être effectués au moins 1 fois par année, ou plus souvent, s'il y a lieu. L'examen annuel doit comprendre les mêmes éléments que l'examen initial (énumérés ci-dessus) ou être conforme aux recommandations du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

Système nerveux

Migraines et céphalées

L'apparition ou l'exacerbation de migraines ou l'apparition de céphalées inhabituelles, récurrentes, persistantes ou intenses imposent l'arrêt de l'utilisation des contraceptifs hormonaux et l'évaluation de la cause. Le risque d'AVC pourrait être accru chez les utilisatrices de contraceptifs oraux souffrant de migraines. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Fonction visuelle

Atteinte oculaire

Les femmes enceintes ou celles qui prennent des contraceptifs oraux présentent un risque d'œdème cornéen pouvant causer des troubles de la vue et modifier la tolérance au port de verres de contact, surtout ceux de type rigide. Les verres de contact souples ne posent habituellement pas problème. Il peut être préférable de cesser temporairement ou définitivement de porter des verres de contact en présence d'une diminution de la tolérance à ceux-ci ou de troubles de la vue.

Lésions oculaires

Des cas de thrombose des vaisseaux rétinien pouvant entraîner une perte partielle ou totale de la vue ont été rapportés chez des femmes utilisant des COC. En présence de signes ou de symptômes tels que des troubles de la vue, la survenue d'une exophtalmie ou d'une diplopie, un œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétinien, il faut cesser l'utilisation de LOLO et évaluer immédiatement la cause du trouble.

Considérations périopératoires

Le risque de complications thromboemboliques après une intervention chirurgicale lourde est accru chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Dans la mesure du possible, la femme doit cesser la prise du contraceptif oral et adopter une autre méthode contraceptive au moins 1 mois avant une intervention chirurgicale **LOURDE** non urgente. Après sa sortie de l'hôpital, la femme doit attendre ses premières menstruations avant de recommencer à prendre le contraceptif oral.

Fonctions mentale et psychique

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

Fonction rénale

Rétention hydrique

Les contraceptifs hormonaux peuvent causer une certaine rétention hydrique. Ils doivent être prescrits avec prudence, et seulement sous surveillance étroite, à des femmes présentant un trouble qui pourrait être aggravé par une rétention hydrique.

Santé reproductive

Retour de la fertilité

Après avoir cessé la prise de contraceptifs oraux, les femmes devraient attendre d'avoir leurs menstruations normales au moins 1 fois avant d'envisager une grossesse, afin de pouvoir déterminer la date de début de la grossesse. Dans l'intervalle, elles doivent utiliser une autre méthode contraceptive.

Aménorrhée

Certaines femmes qui prennent LOLO n'ont pas de menstruations tous les mois. Dans le cadre de l'étude clinique sur LOLO, l'incidence de l'aménorrhée a augmenté, passant de 32 % au cycle 1 à 49 % au cycle 13. Voir [Profil des saignements](#). Si la femme a pris LOLO conformément aux directives, il est peu probable qu'elle soit enceinte. Cependant, si LOLO n'a pas été pris selon les directives avant la première absence du saignement de retrait ou si le saignement de retrait n'est pas survenu 2 mois de suite, il faut écarter la possibilité d'une grossesse avant de poursuivre l'utilisation de LOLO.

Les femmes qui ont des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou de cycles menstruels irréguliers pourraient continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après la fin d'un traitement œstroprogestatif.

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

Appareil cutané

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre de contraceptifs oraux. La prise de LOLO doit être interrompue si une grossesse survient pendant le traitement. Cependant, aucune donnée probante

n'indique que l'œstrogène et le progestatif contenus dans le contraceptif oral nuiront au développement de l'enfant si une grossesse accidentelle survient pendant la prise des comprimés.

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

Il faut recommander aux femmes qui allaitent de ne pas utiliser de contraceptifs oraux, si cela est possible, et d'adopter d'autres méthodes contraceptives jusqu'au sevrage complet du nourrisson. Aucune étude officielle n'a été menée sur LOLO chez des femmes qui allaitaient.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de LOLO n'ont pas été établies chez les femmes âgées de moins de 18 ans. L'utilisation de ce produit avant la ménarche n'est pas indiquée.

7.1.4 Personnes âgées

LOLO n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

7.1.5 Indice de masse corporelle (IMC)

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

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

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

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

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : syndrome hémolytique et urémique

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : troubles auditifs, perte de l'ouïe liée à une otospongiose¹

Troubles oculaires : cataractes, accentuation de la courbure de la cornée, intolérance aux verres de contact, thrombose rétinienne

Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, maladie de Crohn¹, diarrhée, symptômes gastro-intestinaux (p. ex., crampes abdominales et ballonnements), pancréatite, colite ulcéreuse¹

Troubles généraux et affections au point d'administration : œdème

Troubles hépatobiliaires : ictère cholestatique, formation de calculs biliaires¹, anomalies de la fonction hépatique¹

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Infections et infestations : rhinite, candidose vaginale, vaginite

Anomalies des résultats des examens : modification du poids (gain ou perte), réduction de la tolérance aux glucides

Troubles du métabolisme et de la nutrition : modifications de l'appétit, hypertriglycéridémie (risque accru de pancréatite associé à l'utilisation de COC)¹, porphyrie

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : lupus érythémateux disséminé¹

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) : augmentation du volume des léiomyomes utérins

Troubles du système nerveux : chorée, étourdissements, céphalées, migraines, névrite optique, chorée de Sydenham¹

Troubles psychiatriques : modifications de la libido, dépression, nervosité

Troubles rénaux et urinaires : syndrome ressemblant à la cystite, altération de la fonction rénale

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : aménorrhée pendant et après le traitement, métrorragie, modifications mammaires, y compris sensibilité, gonflement et sécrétion, modification du flux menstruel, dysménorrhée, hyperplasie endocervicale, diminution possible de la lactation si le traitement commence immédiatement après l'accouchement, syndrome ressemblant au SPM, microrragie, infertilité temporaire après l'arrêt du traitement, écoulement vaginal

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : chloasma ou mélasme pouvant persister, alopecie, hirsutisme, érythème polymorphe, érythème noueux, éruption hémorragique, *herpes gestationis*¹, prurit lié à une cholestase¹, éruption cutanée (allergique), urticaire

Troubles vasculaires : hypertension¹, phénomène de Raynaud

¹ Le lien entre la survenue ou l'aggravation de ces affections et l'utilisation de COC n'a pas été établi de façon concluante.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Une étude clinique multicentrique de phase III a évalué l'innocuité et l'efficacité de LOLO dans la prévention de la grossesse. Cette étude ouverte, non comparative et à groupe unique d'une durée de 1 an a été menée chez 1 660 femmes âgées de 18 à 45 ans qui ont reçu au moins 1 dose de LOLO.

Le [Tableau 2](#) présente les effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des participantes.

Tableau 2 – Effets indésirables liés au traitement rapportés chez ≥ 1 % des participantes

	LOLO N = 1 660 (%)
Troubles du système nerveux	
Céphalées	79 (4,8)
Troubles gastro-intestinaux	
Nausées	53 (3,2)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	
Métrorragie	54 (3,3)
Sensibilité mammaire	50 (3,0)
Dysménorrhée	42 (2,5)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fluctuations du poids	48 (2,9)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Acné	35 (2,1)
Troubles psychiatriques	
Sautes d'humeur	23 (1,4)

Le gain de poids moyen pendant le traitement par LOLO était de 1,7 lb ou 0,771 kg (écart-type [ÉT] : \pm 9,8 lb ou 4,44 kg).

Les effets indésirables graves ayant mené au retrait de l'étude comprenaient : thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse ovarienne et cholécystite.

Effets indésirables ayant mené au retrait de l'étude : 10,7 % des participantes ont abandonné l'étude clinique en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des participantes ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient, par ordre décroissant de fréquence : irrégularités

menstruelles (notamment métrorragie, menstruations irrégulières, ménorragie et hémorragie vaginale) (4 %); céphalées et migraines (1 %); troubles de l'humeur (notamment sautes d'humeur, dépression et anxiété) (1 %); et fluctuations du poids (1 %). Moins de 1 % des participantes ont abandonné l'étude en raison d'une aménorrhée.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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

Troubles oculaires : vision brouillée, intolérance aux verres de contact, sécheresse oculaire

Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, constipation, dyspepsie, maux d'estomac, gêne abdominale

Troubles généraux et affections au point d'administration : fatigue, irritabilité, œdème périphérique, enflure, œdème, intolérance médicamenteuse

Troubles hépatobiliaires : cholécystite, cholélithiase

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

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, augmentation de l'appétit, rétention hydrique, envie pressante de nourriture, altération de la tolérance au glucose, perte de la sensation de satiété

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

Troubles du système nerveux : migraines, étourdissements, céphalées de tension, léthargie, évanouissement, somnolence

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

Troubles rénaux et urinaires : infection des voies urinaires

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : vaginite bactérienne, mycose vulvovaginale, aménorrhée, menstruations irrégulières, kyste ovarien, candidose vaginale, écoulement vaginal, douleur mammaire, ménorragie, douleur pelvienne, masse dans le sein, inflammation vaginale, maladie fibrokystique du sein, syndrome prémenstruel, dyspareunie, sécheresse vulvovaginale, kyste au sein, écoulement mammaire, hypertrophie mammaire, hémorragie vaginale, saignements lors des relations sexuelles, douleur vaginale, douleur des annexes de l'utérus, atrophie mammaire, gonflement mammaire, écoulement du col de l'utérus, ménométrorragie, douleur au mamelon

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : infection des voies respiratoires supérieures, protéinose alvéolaire

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

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

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants

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

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'études cliniques

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques : cardiopathie (congénitale)

Troubles généraux et affections au point d'administration : douleur thoracique

Troubles hépatobiliaires : trouble de la vésicule biliaire, trouble hépatique

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : faiblesse musculaire

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) : néoplasme bénin du sein

Troubles du système nerveux : AVC, convulsion, épilepsie, crise tonico-clonique, hypoesthésie, anévrisme intracrânien, paralysie

Troubles prénatals, périnatals et puerpéraux : avortement spontané, accouchement prématuré

Troubles psychiatriques : idées suicidaires

Troubles rénaux et urinaires : infarctus rénal

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : ménorragie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire

Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde, thrombose

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de contraceptifs oraux avec d'autres médicaments peut entraîner une métrorragie et (ou) modifier la réponse à l'un ou l'autre des médicaments (voir le [Tableau 3](#) et le [Tableau 4](#)). La réduction de l'efficacité du contraceptif oral, le cas échéant, est plus susceptible de survenir avec les présentations à faible teneur hormonale. Il est important de connaître tous les médicaments, sur ordonnance ou en vente libre, que prend la femme avant de prescrire un contraceptif oral.

Aucune étude officielle n'a été menée relativement aux interactions médicamenteuses avec LOLO.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude n'a été menée relativement aux effets de LOLO sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

Bienfaits non contraceptifs des contraceptifs oraux

En plus de la contraception, plusieurs avantages sur le plan de la santé ont été rapportés :

- L'utilisation de COC réduit l'incidence du cancer de l'endomètre et des ovaires.
- L'utilisation de contraceptifs oraux réduit le risque d'affections bénignes du sein et, de ce fait, diminue la fréquence des biopsies du sein.
- L'utilisation de contraceptifs oraux réduit le risque de kystes ovariens fonctionnels.
- L'utilisation de contraceptifs oraux est associée à des saignements menstruels moins abondants et à des cycles plus réguliers, ce qui réduit le risque d'anémie ferriprive.
- L'utilisation de contraceptifs oraux pourrait réduire l'intensité de la dysménorrhée et du SPM, et atténuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres troubles liés aux hormones androgènes.
- L'utilisation de contraceptifs oraux réduit l'incidence des maladies inflammatoires pelviennes aiguës et, de ce fait, l'incidence des grossesses ectopiques.
- L'utilisation de contraceptifs oraux peut avoir des effets bénéfiques sur l'endométriose.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 3 – Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux (CO)

Classe thérapeutique	Médicament(s)	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Antiacides		Diminution de l'absorption intestinale des progestatifs	Espacer de 2 heures la prise de ces médicaments.
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation entérohépatique, 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.

Classe thérapeutique	Médicament(s)	Mécanisme présumé	Mesure proposée
	Rifabutine Rifampicine	Accélération du métabolisme des progestatifs Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes	Utiliser une autre méthode contraceptive.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomales hépatiques Perturbation de la circulation entérohépatique	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	Pourrait retarder le métabolisme des CO et augmenter le risque d'ictère cholestatique	
Anticonvulsivants	Carbamazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Topiramate	Induction des enzymes microsomales hépatiques Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la liaison des progestatifs et de l'éthinylœstradiol à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG)	Utiliser des CO à plus forte teneur hormonale (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 sériques de triglycérides et de cholestérol entraînant une réduction de l'efficacité des CO	Utiliser une autre méthode contraceptive.

Classe thérapeutique	Médicament(s)	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Inhibiteurs de la protéase du VHC	Télaprévir	Mécanisme incertain, peut-être attribuable à un effet sur les transporteurs gastro-intestinaux, entraînant une diminution de l'aire sous la courbe (ASC) de l'éthinylœstradiol	L'exposition à l'éthinylœstradiol a été réduite lors de la prise concomitante de télaprévir; utiliser des méthodes contraceptives non hormonales d'appoint lorsque les contraceptifs hormonaux sont utilisés en même temps que le télaprévir.
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	Barbituriques Benzodiazépines Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomaux hépatiques	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive ou un contraceptif oral à plus forte teneur hormonale.
Autres médicaments	Antihistaminiques Analgésiques Antimigraineux Préparations contenant de la phénylbutazone Vitamine E	Réduction signalée de l'efficacité des CO À confirmer	
	Bosentan	Induction des enzymes microsomaux hépatiques	Envisager le passage du CO à une méthode contraceptive non hormonale ou l'utilisation d'une méthode contraceptive barrière d'appoint.

Tableau 4 – Médicaments dont l'action est modifiée par les contraceptifs oraux (CO)

Classe thérapeutique	Médicament(s)	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol et d'acétaldéhyde	Utiliser avec prudence.
Agonistes α_2 -adrénergiques	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Les CO augmentent la concentration des facteurs de coagulation et réduisent l'efficacité des anticoagulants. Ils peuvent toutefois en potentialiser l'action chez certaines femmes.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
Anticonvulsivants	Tous	Les œstrogènes pourraient accroître le risque de convulsions.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
	Lamotrigine	La diminution du taux de lamotrigine peut occasionner des convulsions perthérapeutiques.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
Antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les CO peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utiliser un contraceptif oral œstroprogestatif oral à faible teneur hormonale ou une autre méthode contraceptive. Surveiller la glycémie.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthyl dopa	Les œstrogènes favorisent la rétention de sodium; les progestatifs n'ont aucun effet.	Utiliser des CO à faible teneur en œstrogène ou utiliser une autre méthode contraceptive.
	Bêtabloquants	Augmentation de l'effet du médicament (ralentissement du métabolisme)	Ajuster la dose du médicament au besoin. Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Accélération du métabolisme et de la clairance rénale	Il faudra peut-être augmenter la dose du médicament.

Classe thérapeutique	Médicament(s)	Mécanisme présumé	Mesure proposée
	Antipyrine	Perturbation du métabolisme	Réduire la dose du médicament.
	Acide acétylsalicylique (AAS)	L'AAS peut avoir moins d'effet chez les femmes recevant un traitement de courte durée par un contraceptif oral.	Chez les femmes qui reçoivent un traitement de longue durée par l'AAS, il faudra peut-être en augmenter la dose.
Acide aminocaproïque		Théoriquement, un état d'hypercoagulabilité pourrait survenir puisque les CO augmentent la concentration des facteurs de coagulation.	Éviter l'utilisation concomitante.
Bêtamimétiques	Isoprénaline	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Ajuster la dose du médicament au besoin. L'arrêt de la prise du CO peut entraîner une activité excessive du médicament.
Caféine		Les CO peuvent amplifier les effets de la caféine, car les CO perturbent le métabolisme hépatique de la caféine.	Utiliser avec prudence.
Hypocholestérolémiant	Clofibrate	Les CO peuvent exercer un effet antagoniste sur l'activité des hypocholestérolémiants; ils peuvent aussi accélérer le métabolisme du clofibrate.	Il faudra peut-être augmenter la dose du clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée de la concentration sérique	Il faudra peut-être réduire la dose.
Cyclosporine		Risque d'augmentation de la concentration de cyclosporine et d'hépatotoxicité	Surveiller la fonction hépatique. Il faudra peut-être réduire la dose de cyclosporine.

Classe thérapeutique	Médicament(s)	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Acide folique		Il a été rapporté que les CO perturbaient le métabolisme des folates.	La femme devra peut-être augmenter son apport alimentaire ou prendre un supplément d'acide folique.
Mépéridine		Augmentation possible de l'effet analgésique et de la dépression du SNC par suite du ralentissement du métabolisme de la mépéridine	Utiliser cette association avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments semblables	L'œstrogène potentialise l'effet hyperprolactinémiant de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou un CO à plus faible teneur hormonale. En présence de galactorrhée ou d'hyperprolactinémie, utiliser une autre méthode contraceptive.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Augmentation de l'effet (accélération du métabolisme)	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Diminution de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité	Utiliser avec prudence. Surveiller les concentrations de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (et possiblement d'autres)	Augmentation des effets indésirables, p. ex., dépression	Utiliser avec prudence.
Vitamine B ₁₂		Il a été rapporté que les CO réduisaient les concentrations sériques de vitamine B ₁₂ .	La femme devra peut-être augmenter son apport alimentaire ou prendre un supplément de vitamine B ₁₂ .

Plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex., le ritonavir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex., la névirapine) ont fait l'objet d'études dans le cadre desquelles ils ont été administrés en concomitance avec des contraceptifs oraux hormonaux combinés. Des modifications significatives (augmentations ou diminutions) de la valeur moyenne de l'aire sous la courbe (ASC) de l'œstrogène et du progestatif et une perturbation potentielle du métabolisme hépatique ont été notées dans certains cas, ce qui pourrait nuire à l'efficacité et à l'innocuité des contraceptifs oraux. Les professionnels de la santé devraient consulter la monographie de chacun des inhibiteurs de la protéase du VIH pour obtenir de plus amples renseignements sur les interactions médicament-médicament.

Administration concomitante contre-indiquée

Il a été démontré que l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, (médicaments antiviraux à action directe) sont associés à des hausses du taux d'ALT atteignant 5 à plus de 20 fois la limite supérieure de la normale chez des femmes en bonne santé et des femmes infectées par le VHC qui prennent des médicaments contenant de l'éthinylœstradiol, comme les COC. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#).

9.5 Interactions médicament-aliment

Les comprimés LOLO peuvent être pris sans égard aux repas.

L'ingestion d'aliments en même temps que la prise de 1 seul comprimé du contraceptif combiné LOLO n'a pas modifié la concentration maximale de noréthindrone et a augmenté de 24 % le degré d'absorption; la concentration maximale d'éthinylœstradiol a diminué de 23 %, et le degré d'absorption n'a pas changé.

L'ingestion d'aliments en même temps que la prise de 1 seul comprimé du contraceptif LOLO contenant de l'éthinylœstradiol seulement a diminué de 31 % la concentration maximale d'éthinylœstradiol et n'a pas modifié le degré d'absorption.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les produits à base de millepertuis, ou herbe de Saint-Jean, (*Hypericum perforatum*) pourraient entraîner l'induction des enzymes hépatiques (cytochrome P450) et de la glycoprotéine P (un transporteur), et réduire l'efficacité des contraceptifs stéroïdiens. Une métrorragie pourrait également y être associée.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

Épreuves de la fonction hépatique

AST – Augmentations variables rapportées

ALT et GGT – Augmentation légère

Tests de coagulation

Augmentation minime de la valeur des paramètres tels que la prothrombine et les facteurs VII, VIII, IX et X

Épreuves de la fonction thyroïdienne

Augmentation de la liaison de la thyroxine aux protéines comme l'indiquent la hausse du taux de thyroxine sérique totale et la diminution de la fixation de la T3 aux résines

Lipoprotéines

Possibilité de légères modifications des fractions lipoprotéiques du cholestérol dont la portée clinique n'a pas été établie

Gonadotrophines

Suppression de la sécrétion de LH et de FSH par les contraceptifs oraux; attendre 2 semaines après l'arrêt de la prise des contraceptifs oraux avant d'effectuer les dosages

Tolérance au glucose

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

Prélèvements de tissus

Les anatomopathologistes doivent être informés de la prise de contraceptifs oraux par la femme avant l'examen de tissus prélevés dans le cadre d'une intervention chirurgicale ou d'un test Pap.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Comme d'autres COC, LOLO agit en supprimant les gonadotrophines, ce qui entraîne la suppression de la croissance folliculaire et l'inhibition de l'ovulation. Les autres effets comprennent des modifications de la glaire cervicale (qui entravent la pénétration des spermatozoïdes dans l'utérus) et de l'endomètre (qui réduisent la possibilité de nidation).

Pharmacologie détaillée

Pour de plus amples renseignements, voir [10.1 Mode d'action](#).

La noréthindrone et l'éthinylœstradiol ont fait l'objet d'évaluations biologiques approfondies au cours des 40 dernières années. Il a été estimé à plusieurs reprises, à l'aide du test de Clauberg chez les lapines, que la noréthindrone administrée par voie orale avait une activité progestative au moins 10 fois plus élevée que celle de la progestérone administrée par injection. Seules une activité œstrogénique légère ainsi qu'une certaine activité androgène (9 % de l'activité de la méthyltestostérone) ont été observées. Il a été démontré à l'aide du test de kératinisation vaginale chez les rates que l'éthinylœstradiol était légèrement plus actif que le 17R-œstradiol.

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

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

10.2 Pharmacodynamie

Aucune étude de pharmacodynamie n'a été menée sur LOLO.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de LOLO chez des femmes volontaires en bonne santé (n = 15)

Schéma posologique	Jour de l'étude	Analyte	Moyenne arithmétique ¹ (% CV) pour chaque paramètre pharmacocinétique				
			C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	ASC _{0-24 h} (pg/mL·h)	C _{min} (pg/mL)	C _{moy} (pg/mL)
Dose unique 1 seul comprimé du contraceptif combiné LOLO ³	1	NE	7 360 (21)	1,7 (1,3 à 6,0)	33 280 (33)	--	--
		EE	50,9 (27)	1,3 (1,0 à 6,0)	389,9 (27)	--	--
		SHBG	--	--	--	54,8 (33) ²	--
Doses multiples 1 comprimé par jour du contraceptif combiné LOLO ⁴ x 24 jours	24	NE	13 900 (34)	1,3 (0,7 à 3,0)	84 160 (41)	917 (84)	3 510 (41)
		EE	71,3 (33)	1,3 (0,3 à 2,0)	621,3 (41)	10,0 (92)	25,9 (41)
		SHBG	--	--	--	109 (38)	--
Doses multiples 1 comprimé par jour du contraceptif combiné LOLO x 24 jours et 1 comprimé par jour d'EE seulement ⁴ x 2 jours	26	EE	49,9 (34)	1,3 (0,7 à 3,0)	403,6 (50)	--	--

EE = éthinylœstradiol; NE = noréthindrone; SHBG = *sex hormone-binding globulin* (protéine porteuse des stéroïdes sexuels) (nmol/L)
C_{max} = concentration plasmatique maximale (pg/mL); t_{max} = temps pour atteindre la C_{max} (h); ASC_{0-24 h} = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps de 0 à 24 heures (pg·h/mL); C_{min} = concentration plasmatique minimale (pg/mL);
C_{moy} = concentration plasmatique moyenne = ASC_{0-24 h}/24 (pg/mL); % CV = coefficient de variation (%)
¹ La valeur médiane (plage) est rapportée pour le t_{max}.
² La C_{min} de la SHBG est la concentration minimale avant l'administration de la dose.
³ Les comprimés du contraceptif combiné LOLO contiennent 1 mg d'acétate de noréthindrone et 10 mcg d'éthinylœstradiol.
⁴ Les comprimés LOLO contenant de l'éthinylœstradiol seulement sont dosés à 10 mcg.

Absorption

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

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

La vitesse d'absorption de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol des comprimés LOLO renfermant 1 mg d'acétate de noréthindrone et 10 mcg d'éthinylœstradiol est plus lente que celle de l'association d'une suspension de noréthindrone et d'une solution d'éthinylœstradiol, mais le degré d'absorption est équivalent.

La biodisponibilité de l'éthinylœstradiol des comprimés LOLO contenant de l'éthinylœstradiol seulement est équivalente à celle d'une solution d'éthinylœstradiol.

Le profil pharmacocinétique plasmatique de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol et la concentration sérique de la SHBG après l'administration de multiples doses de LOLO ont été déterminés chez 15 femmes volontaires en bonne santé. Les concentrations plasmatiques moyennes sont présentées ci-dessous (Figure 1 et [Figure 2](#)), et les paramètres pharmacocinétiques sont présentés au [Tableau 5](#).

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

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

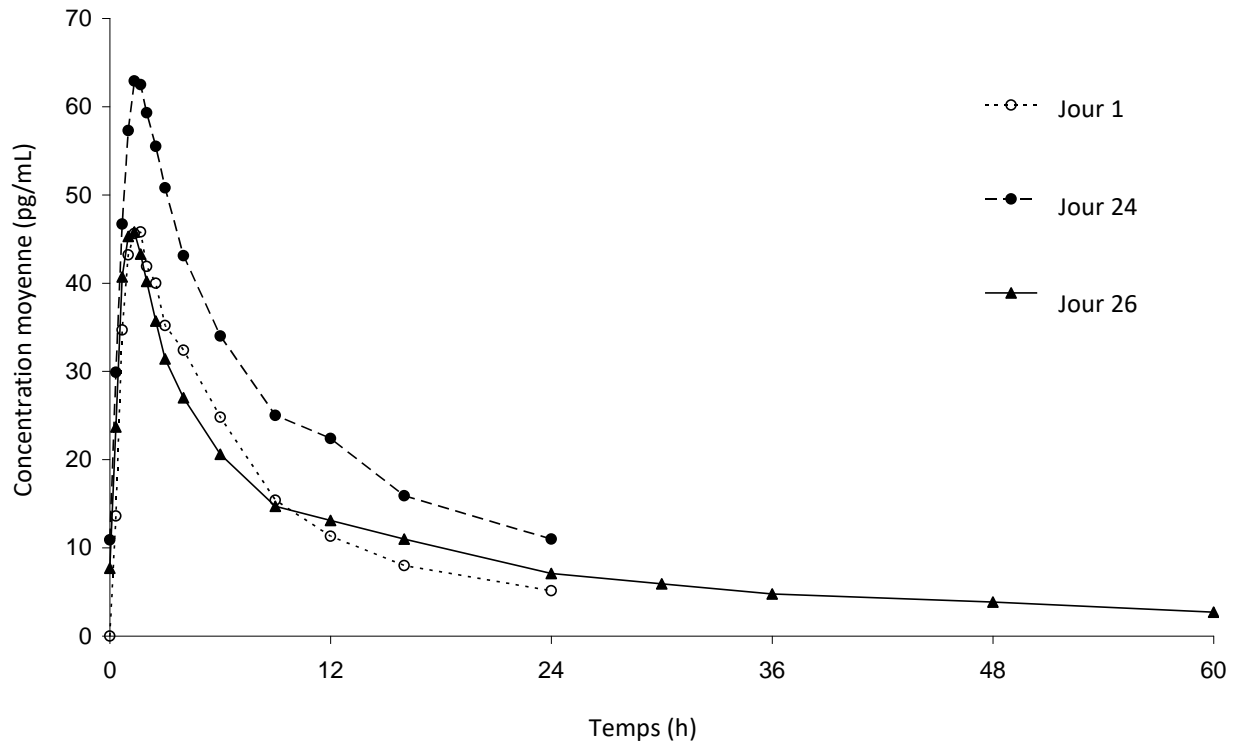
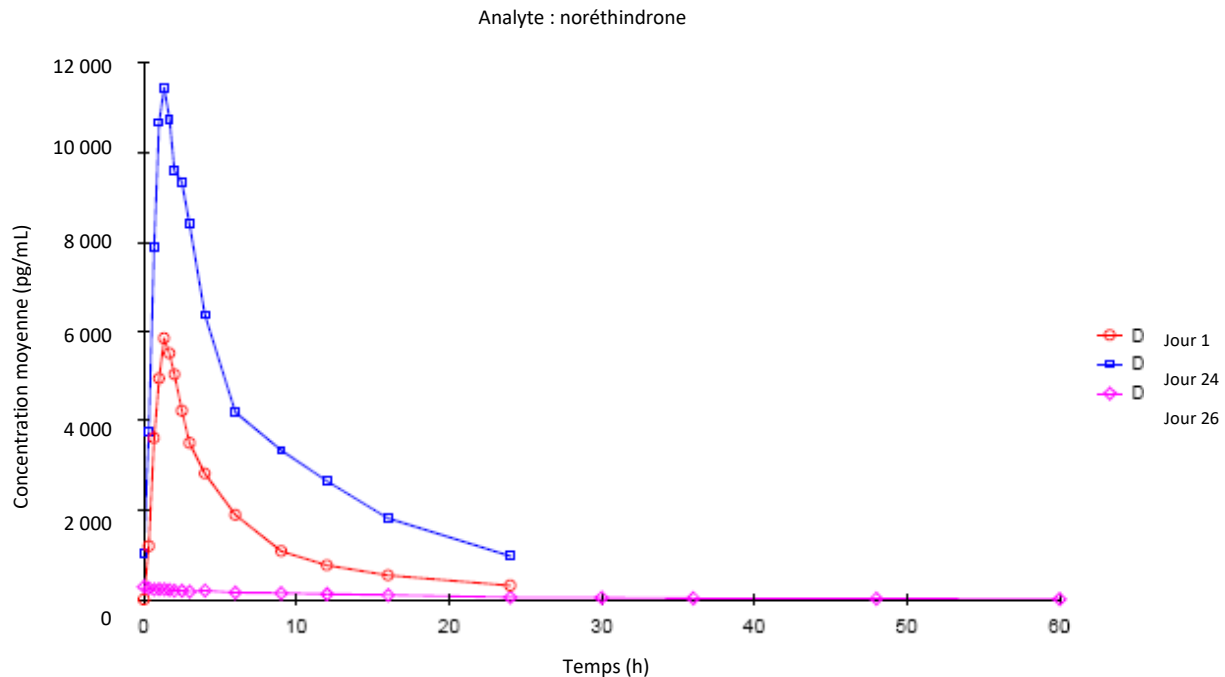


Figure 2 – Courbe de la concentration plasmatique moyenne de noréthindrone en fonction du temps après l'administration orale de 1 dose unique et de doses multiples de LOLO chez des femmes volontaires en bonne santé (n = 15)



Distribution

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

Métabolisme

La noréthindrone subit une biotransformation importante, principalement par une réduction, suivie d'une sulfoconjugaison et d'une glucuronidation. La majorité des métabolites circulants sont des sulfates, alors que la majorité des métabolites urinaires sont des glucuronides. Une faible quantité d'acétate de noréthindrone est métabolisée en éthinylœstradiol.

L'éthinylœstradiol est aussi largement métabolisé, tant par oxydation que par sulfoconjugaison et glucuronidation. Les sulfates sont les principaux conjugués circulants de l'éthinylœstradiol, et les glucuronides sont les conjugués prédominants dans l'urine. Le principal métabolite oxydatif est le 2-hydroxy éthinylœstradiol, formé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Une partie du métabolisme de premier passage de l'éthinylœstradiol surviendrait dans la muqueuse gastro-intestinale. Le métabolisme de l'éthinylœstradiol pourrait aussi suivre un cycle entérohépatique.

Élimination

La noréthindrone et l'éthinylœstradiol sont éliminés dans les urines et dans les fèces, principalement sous forme de métabolites. Les valeurs de la clairance plasmatique de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol sont similaires (environ 0,4 L/h/kg). La demi-vie d'élimination de la noréthindrone et

de l'éthinylœstradiol après l'administration des comprimés contenant 1 mg d'acétate de noréthindrone et 10 mcg d'éthinylœstradiol est d'environ 10 heures et 16 heures, respectivement.

Populations particulières et états pathologiques

- **Origine ethnique** : L'effet de la race sur le devenir de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol après l'administration de LOLO n'a pas été évalué.
- **Insuffisance hépatique** : L'effet d'une maladie hépatique sur le devenir de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol après l'administration de LOLO n'a pas été évalué. Cependant, le métabolisme de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone pourrait être inadéquat chez les personnes présentant une altération de la fonction hépatique.
- **Insuffisance rénale** : L'effet d'une maladie rénale sur le devenir de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol après l'administration de LOLO n'a pas été évalué. Chez des femmes non ménopausées atteintes d'insuffisance rénale chronique sous dialyse péritonéale qui ont reçu de multiples doses d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone, les concentrations plasmatiques d'éthinylœstradiol étaient supérieures et les concentrations de noréthindrone étaient similaires à celles obtenues chez les femmes non ménopausées ayant une fonction rénale normale.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Garder à température ambiante contrôlée (20 à 25 °C).

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Toute portion inutilisée et tout déchet doivent être éliminés conformément aux exigences locales en vigueur.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

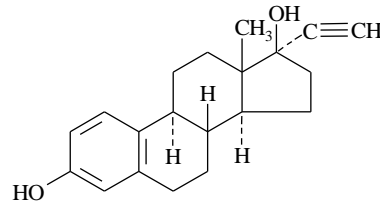
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : éthinylœstradiol

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₀H₂₄O₂ et 296,41

Formule développée :



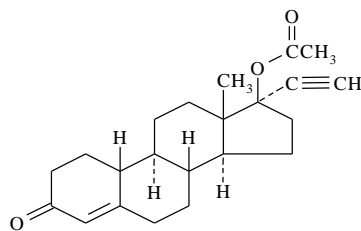
Propriétés physicochimiques : Fine poudre blanche, cristalline, inodore, insoluble dans l'eau, mais soluble dans les huiles végétales et les solvants organiques. L'éthinylœstradiol est synthétisé à partir de stérols végétaux, qui peuvent inclure le soya. Le soya n'est pas présent dans le produit médicamenteux final.

Dénomination commune : acétate de noréthindrone

Nom chimique : (17 α)-17-(acétyloxy)-19-norprégna-4-en-20-yne-3-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₂H₂₈O₃ et 340,07

Formule développée :



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

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Prévention de la grossesse

Tableau 6 – Résumé des données démographiques des participantes aux études cliniques sur la prévention de la grossesse

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Poids moyen (plage)	Âge moyen (plage)	Sexe
RR-03108	Étude multicentrique non comparative	LOLO x 13 cycles	1 582	150,1 lb [68 kg] (89 à 260 lb) [40,4 à 117,9 kg]	28,6 ans (18 à 45,9 ans)	Femmes

Une étude clinique multicentrique ouverte d'une durée de 1 an (13 cycles de 28 jours) menée chez 1 582 femmes âgées de 18 à 45 ans a évalué l'innocuité et l'efficacité de LOLO pendant l'équivalent de 15 591 cycles de 28 jours évaluables d'exposition au médicament. Dans le cadre de cette étude, 1 270 femmes âgées de 18 à 35 ans ont participé à l'évaluation de l'efficacité de LOLO, ce qui correspond à 12 482 cycles de 28 jours évaluables d'exposition au médicament. Les femmes inscrites à cette étude étaient de race blanche (74,9 %), de race noire (11,8 %), d'origine hispanique (9,8 %), d'origine asiatique (1,3 %) et d'autres origines (2,2 %). Les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 35 kg/m² ont été exclues de l'étude. Le poids corporel des participantes ayant reçu le médicament variait entre 89 et 260 lb (40,4 et 117,9 kg), le poids moyen étant de 150 lb (68 kg). Parmi les participantes à cette étude, 51 % n'utilisaient pas une méthode contraceptive hormonale juste avant leur inscription à l'étude. Parmi les participantes qui ont reçu le médicament, 13,7 % ont été perdues de vue au cours du suivi, 10,7 % ont cessé le traitement en raison d'un effet indésirable et 8,9 % ont abandonné l'étude en retirant leur consentement.

Renseignements généraux

Le tableau suivant présente les taux de grossesse rapportés pour différentes formes de contraception et en l'absence de contraception. Les taux rapportés représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes en 1 année.

Grossesses rapportées par 100 femmes par année :

Contraceptif oral combiné	moins de 1 à 3 ^a
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Condom avec mousse ou gel spermicide	1 à 6
Contraceptif oral à base de progestatif seul (minipilule)	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec mousse ou gel spermicide	3 à 18

Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique (méthode rythmique), tous les types	2 à 20
Aucune méthode contraceptive	60 à 85

^a Selon les résultats de 1 étude clinique, environ 3 femmes sur 100 pourraient devenir enceintes au cours de la première année d'utilisation de LOLO.

Résultats de l'étude

Tableau 7 – Résultats de l'étude RR-03108 sur la prévention de la grossesse

	LOLO		
	Tous les âges	18 à 35 ans	36 à 45 ans
	N ^a = 1 555	N ^a = 1 270	N ^a = 285
Nombre de grossesses	28	28	0
Nombre de cycles de traitement de 28 jours	15 591	12 482	3 109
Indice de Pearl	2,33	2,92	0
	(IC à 95 % : 1,55 à 3,37)	(IC à 95 % : 1,94 à 4,21)	
^a N = nombre de femmes ayant des cycles évaluables			
IC = intervalle de confiance			

Le taux de grossesse (indice de Pearl) chez les femmes âgées de 18 à 35 ans était de 2,92 grossesses par 100 femmes-années d'utilisation (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,94 à 4,21), établi en fonction de 28 grossesses survenues dans la période comprise entre le début du traitement et le septième jour après la dernière dose de LOLO (voir le [Tableau 7](#)). Les cycles sans conception, mais au cours desquels les participantes avaient utilisé une méthode contraceptive d'appoint, n'ont pas été inclus dans le calcul de l'indice de Pearl. Cet indice inclut les femmes qui n'ont pas pris le médicament conformément aux directives.

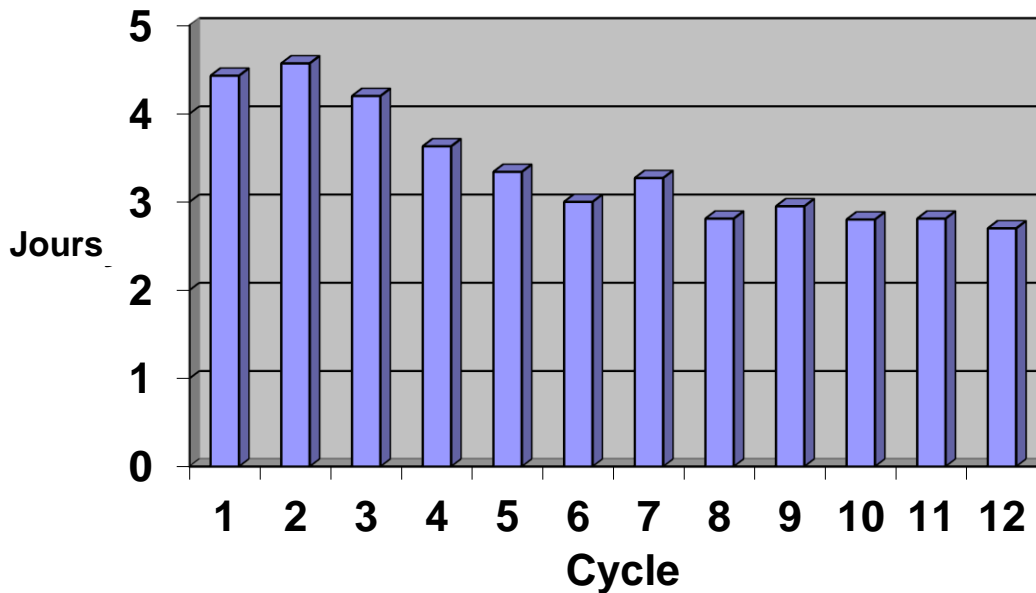
Profil des saignements

L'étude clinique visant à évaluer l'efficacité de LOLO a aussi évalué les saignements et (ou) les saignements prévus et imprévus. Dans l'ensemble, cette étude clinique de 12 mois (N = 1 582 femmes ayant fait l'objet d'au moins 1 évaluation après la fin du traitement) correspond à plus de 15 000 cycles d'exposition au médicament.

Ensemble des saignements et (ou) des saignotements (prévus et imprévus)

Le nombre moyen de jours de saignements et (ou) de saignotements (prévus et imprévus) a été de 3,8 jours par cycle et a eu tendance à diminuer tout au long de l'étude, du cycle 2 au cycle 12 (voir la [Figure 3](#)).

Figure 3 : Nombre moyen de jours de saignements par cycle (N = 1 582)



Saignements et (ou) saignotements prévus (saignements et [ou] saignotements de retrait)

Les saignements et (ou) saignotements prévus (saignements et [ou] saignotements de retrait) sont demeurés relativement constants tout au long de cette étude de 1 an, la durée moyenne de ceux-ci étant de moins de 2 jours par cycle compte tenu de toutes les participantes et de tous les cycles. L'incidence des saignements de retrait a diminué au cours de l'étude, passant de 43 % des participantes au cycle 1 à 22 % au cycle 13. L'incidence et la durée des saignements de retrait avaient tendance à être plus élevées chez les nouvelles utilisatrices de contraceptifs oraux que chez les femmes qui étaient passées à un nouveau médicament.

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

Saignements (métrorragies) et (ou) saignotements (microrragies) imprévus

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

En tout, 1 257 participantes (85,9 %) ont eu des métrorragies et (ou) des microrragies à un moment donné au cours des cycles 2 à 13 dans le cadre de cette étude. L'incidence des métrorragies et (ou) des microrragies a été maximale au cours du cycle 2 (53 %) et minimale au cycle 13 (36 %).

Les participantes ont rapporté en moyenne 0,53 épisode de métrorragies et (ou) de microrragies par cycle au cours de l'étude. Le score moyen de l'intensité maximale des métrorragies et (ou) de microrragies était de 1,6 du cycle 2 au cycle 13.

Dans tous les sous-groupes (première utilisation, passage à un nouveau médicament, 18 à 35 ans et 36 à 45 ans), le nombre d'épisodes par cycle de métrorragies et (ou) de microrragies, de microrragies seulement et de métrorragies seulement a diminué tout au long de l'étude. L'incidence des métrorragies et (ou) de microrragies, le nombre moyen d'épisodes et l'intensité moyenne des métrorragies et (ou) des microrragies étaient plus élevés chez les femmes âgées de 18 à 35 ans que chez celles âgées de 36 à 45 ans. Les valeurs des paramètres relatifs aux métrorragies et (ou) des microrragies tels que l'incidence et le nombre d'épisodes, ainsi que l'intensité maximale, avaient tendance à être plus élevées chez les nouvelles utilisatrices que chez les participantes qui étaient passées à un nouveau médicament, et ont diminué au cours de l'étude.

Aménorrhée

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

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement sur la microbiologie n'est exigé pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Études sur la toxicité de l'acétate de noréthindrone chez l'animal

La dose létale médiane (DL₅₀) de l'acétate de noréthindrone administré par voie intrapéritonéale à des rats était supérieure à 1 000 mg par kg de poids corporel. Le médicament n'a pas causé d'effets toxiques ni d'anomalies lorsque 1 dose unique de 30 mg a été administrée par voie orale à des chiens. L'administration d'acétate de noréthindrone incorporé dans les aliments chez les rats sur une période de 41 semaines a entraîné des réductions de la quantité d'aliments ingérés et du gain de poids comparables à celles observées après l'administration de noréthindrone. Les animaux ont reçu des doses quotidiennes moyennes de 6 mg, 14 mg et 27 mg par kg de poids corporel.

Les valeurs de l'hématocrite et de l'hémoglobine et le nombre de leucocytes n'ont pas été touchés de façon perceptible. Les taux de cholestérol étaient faibles chez tous les animaux ayant reçu les aliments médicamentés, mais les résultats de tous les autres dosages microchimiques (minéraux, transaminases, protéines, bilirubine, glucose et azote uréique) étaient normaux. L'examen histologique des tissus a montré une réduction de la fonction des testicules et des vésicules séminales ainsi qu'une atrophie de l'hypophyse et des surrénales aux 2 doses les plus élevées. Une atrophie des cellules hépatiques et plusieurs altérations de moindre importance ont aussi été notées.

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

Utilisation à long terme de la noréthindrone chez le singe

L'administration orale à long terme de noréthindrone à des guenons rhésus a entraîné des modifications temporaires de la fonction ovarienne. Au total, 6 et 12 guenons ont reçu une dose de 2,5 mg par jour pendant 21 jours à chaque cycle pendant 2 ans et 1 an, respectivement, ce qui est comparable à une dose quotidienne de 25 mg administrée pendant 8 ans et 4 ans chez l'humain. Des analyses approfondies du sang, de la moelle osseuse et de divers autres tissus et organes, en particulier les ovaires, ont été réalisées. Les seules différences dignes de mention entre les témoins et les guenons traitées touchaient les organes génitaux et l'hypophyse. Les guenons traitées ne se différenciaient aucunement des témoins quant à l'état de santé général, la vigilance et le comportement. Les saignements apparaissaient habituellement le troisième ou le quatrième jour après l'arrêt du traitement chaque mois et duraient 3 ou 4 jours; ces saignements n'étaient jamais abondants.

Les ovaires des guenons traitées pendant 1 ou 2 ans étaient petits, blanchâtres et n'avaient que de petits follicules visibles; aucun signe de rupture récente ou de corps jaune n'était apparent. L'épithélium germinatif était intact, et la couche de follicules primordiaux et de jeunes follicules semblait normale. À l'intérieur de la couche corticale se trouvaient des follicules vésiculaires de petite et de moyenne taille, de nombreux follicules atrésiques et des résidus de vieux follicules. Les follicules se sont développés normalement jusqu'au stade vésiculaire et ont dégénéré avant d'atteindre leur pleine croissance préovulatoire.

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

Les cycles ovulatoires normaux sont réapparus peu de temps après l'arrêt du traitement. La peau sexuelle est devenue plus rouge, l'épithélium vaginal a subi une forte carnification au cours de l'ovulation, et des corps jaunes se sont développés dans les ovaires. Le nombre et l'aspect des ovules étaient normaux, et le taux d'atrésie était également normal. L'endomètre était prolifératif ou sécrétoire. Les guenons ont également retrouvé leur fertilité. Le taux de conception dans le groupe des guenons traitées se comparait favorablement à celui dans le groupe des témoins. Les bébés des guenons traitées étaient tous normaux à la naissance, et les femelles se sont développées normalement.

En résumé, ces études ont permis de conclure que l'administration continue de noréthindrone pendant 1 an et 2 ans inhibait l'ovulation sans causer d'effets permanents sur la fonction ovarienne et la fertilité des guenons.

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

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

Études sur l'administration à long terme par voie orale de l'association œstroprogestative

Chien

Une association d'acétate de noréthindrone et d'éthinylœstradiol selon un rapport de 50:1 a été administrée par voie orale pendant 7 ans à raison de 0,051 mg/kg/jour, de 0,51 mg/kg/jour et de 1,275 mg/kg/jour (soit l'équivalent de 1 fois, 10 fois et 25 fois la dose administrée chez l'humain) au cours de cycles de 28 jours (administration de l'association pendant 21 jours suivie du retrait du médicament pendant 7 jours). Le groupe témoin et les 3 groupes de traitement comportaient chacun 16 chiennes.

Toutes les chiennes ont été évaluées quotidiennement. Le poids corporel a été noté chaque semaine. Des examens des glandes mammaires ont été effectués 1 fois par mois. Des examens ophtalmoscopiques (technique indirecte) ont été réalisés tous les 6 mois. Des tests de coagulation ont été effectués chez toutes les chiennes 2 fois pendant la période témoin, 6 fois la première année et tous les 6 mois par la suite. L'excrétion urinaire de stéroïdes a été mesurée 1 fois au cours de la période témoin et annuellement par la suite.

Au total, 1 chienne du groupe témoin et 9 chiennes traitées sont mortes ou ont été euthanasiées *in extremis* au cours de l'étude. À la fin de cette étude de 7 ans, le nombre de chiennes survivantes dans chaque groupe s'est établi comme suit : 15, 15, 14 et 10 dans le groupe témoin et les groupes ayant reçu 0,051 mg/kg/jour, 0,51 mg/kg/jour et 1,275 mg/kg/jour, respectivement. Au total, 4 chiennes ont subi une hystérectomie au cours de l'étude : 1 dans le groupe à 0,051 mg/kg/jour, 1 dans le groupe à 0,51 mg/kg/jour et 2 dans le groupe à 1,275 mg/kg/jour. À la fin de cette étude de 7 ans, des nodules étaient palpables dans le tissu mammaire de 5 témoins, de 5 chiennes du groupe à 0,051 mg/kg/jour, de 6 chiennes du groupe à 0,51 mg/kg/jour et de 6 chiennes du groupe à 1,275 mg/kg/jour. Dans bien des cas, les nodules ont disparu après différentes périodes. Dans de rares cas seulement, le diamètre des nodules a atteint ou dépassé 10 mm, et souvent, le devenir de ces nodules indiquait qu'ils étaient de nature kystique.

L'alopecie a été plus fréquente chez les chiennes traitées que chez les témoins. Un écoulement vaginal rouge ou brun est survenu plus souvent chez les témoins et les chiennes ayant reçu la dose de 0,051 mg/kg/jour, mais a aussi été observé, quoique rarement, chez les chiennes ayant reçu les doses de 0,51 mg/kg/jour et de 1,275 mg/kg/jour, après le 18^e mois de l'étude. Le gain de poids a été supérieur chez les chiennes traitées comparativement aux témoins. Aucune modification considérée comme liée au traitement n'a été observée quant au développement mammaire, au comportement ou à l'excrétion urinaire de stéroïdes. Les concentrations de fibrinogène étaient légèrement plus élevées chez les chiennes traitées par rapport aux témoins au cours de la 6^e et de la 7^e année de l'étude. Aucune autre modification inhabituelle n'a été constatée dans les résultats des tests de coagulation.

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

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

Singe

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

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

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

Une réduction du nombre total de plaquettes et une augmentation de la concentration de fibrinogène ont été observées plus fréquemment chez les guenons traitées au cours des 90 premiers mois de l'étude et des 48 premiers mois de l'étude, respectivement. Un cas de glycémie postprandiale élevée a été rapporté à l'occasion, mais sans lien apparent avec le traitement ou la dose. Aucune altération de l'excrétion urinaire de stéroïdes liée au médicament n'a été signalée.

De petits nodules palpables ont été décelés dans la glande mammaire ou le tissu environnant lors d'au moins 1 examen, chez 5 guenons du groupe témoin, 4 ayant reçu la dose de 0,051 mg/kg/jour, 3 ayant reçu la dose de 0,51 mg/kg/jour et 2 ayant reçu la dose de 2,55 mg/kg/jour. Des examens physiques approfondis ont aussi révélé la présence d'une masse abdominale chez 2 guenons témoins, une légère courbure de la colonne vertébrale chez 2 guenons du groupe ayant reçu la faible dose, et une pulsation de la veine saphène chez 1 guenon du groupe ayant reçu la dose élevée. Aucune lésion macroscopique liée au médicament n'a été observée chez les guenons qui sont mortes, qui ont été euthanasiées *in extremis* pendant l'étude ou qui ont été sacrifiées à la fin de l'étude. Une dilatation aiguë de l'estomac, un trouble courant chez les primates non humains, a été une cause fréquente de la mort des animaux dans le cadre de cette étude. Les lésions observées à l'autopsie semblaient spontanées et non liées à l'administration du médicament.

La réduction statistiquement significative ($p < 0,05$) du poids moyen absolu de l'utérus dans le groupe ayant reçu la dose élevée était liée au médicament. Les lésions microscopiques liées au médicament

comprenaient l'atrophie de l'utérus, l'incidence légèrement accrue de mucus et de cellules inflammatoires dans le canal cervical et la dilatation des acini et canaux des glandes mammaires chez les guenons du groupe ayant reçu la dose élevée, et ont été considérées comme étant liées à l'effet pharmacologique de l'association œstroprogestative.

Aucune tumeur liée au médicament n'a été observée dans le cadre de cette étude. Une faible incidence globale de tumeurs a été observée dans tous les organes et tissus examinés. En tout, 6 lésions néoplasiques microscopiques ont été signalées au cours de l'étude : 1 adénome (ayant son origine dans le canal pancréatique) chez 1 guenon ayant reçu la faible dose; 1 carcinome de la granulosa (ovaire) avec des métastases au foie, aux ganglions lymphatiques et aux poumons chez 1 guenon témoin; 1 léiomyome (utérus) et 2 papillomes (peau) chez des guenons ayant reçu la dose élevée. À l'exception du carcinome de la granulosa, aucune tumeur n'était maligne.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

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

Pr **LOLO**®

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

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **LOLO** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **LOLO** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Le tabagisme accroît le risque d'effets graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge, en particulier à partir de 35 ans, ainsi qu'avec le nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les fumeuses âgées de plus de 35 ans ne doivent pas utiliser **LOLO**.
- Les contraceptifs oraux **ne protègent pas** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le sida. Pour vous protéger contre les ITS, utilisez des condoms en latex ou en polyuréthane lorsque vous avez des relations sexuelles **et** prenez votre contraceptif oral.

Pourquoi utilise-t-on **LOLO**?

- **LOLO** est utilisé pour prévenir la grossesse.
- **LOLO** est une pilule anticonceptionnelle. Il est considéré comme étant un contraceptif oral combiné parce qu'il contient 2 hormones sexuelles féminines : l'acétate de noréthindrone et l'éthinylœstradiol. Il a été démontré que **LOLO** est efficace pour prévenir la grossesse lorsqu'il est pris conformément aux directives du professionnel de la santé.

Comment **LOLO** agit-il?

Les contraceptifs oraux combinés comme **LOLO** agissent de 2 façons :

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

Efficacité de **LOLO**

Les résultats de 1 étude clinique montrent qu'environ 3 femmes sur 100 pourraient devenir enceintes au cours de la première année d'utilisation de **LOLO**. Le risque de devenir enceinte augmente si **LOLO** n'est pas utilisé correctement.

Comme les femmes qui présentaient un surplus de poids (un indice de masse corporelle [IMC] supérieur à 35 kg/m²) n'ont pas été évaluées dans le cadre de l'étude clinique, on ne sait pas dans quelle mesure **LOLO** est efficace pour prévenir la grossesse chez celles-ci. Si vous présentez un surplus

de poids (obésité), vous et votre professionnel de la santé déterminerez si LOLO est le meilleur choix pour vous.

Autres moyens de prévenir une grossesse

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

Le tableau ci-dessous présente les taux de grossesse pour différentes méthodes contraceptives. Le taux de grossesse est le nombre de femmes sur 100 qui deviennent enceintes en 1 année.

Grossesses rapportées par 100 femmes par année :

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

Les taux de grossesse varient parce que les personnes qui utilisent une méthode contraceptive ne le font pas toujours avec le soin et la régularité nécessaires. Cette observation ne s'applique pas aux dispositifs intra-utérins puisqu'ils sont implantés dans l'utérus. Si une méthode contraceptive est utilisée avec soin et régularité, le taux de grossesse devrait alors être plus faible. L'utilisation de certaines méthodes contraceptive demande plus d'efforts que la prise de 1 seul comprimé chaque jour.

Quels sont les ingrédients de LOLO?

Ingrédients médicinaux : éthinylœstradiol et acétate de noréthindrone

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

Ingrédients des comprimés lilas : lactose anhydre, mélange de pigments laqués, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

LOLO se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

- Comprimés blancs : 10 mcg d'éthinylœstradiol
- Comprimés bleus : 1 mg d'acétate de noréthindrone et 10 mcg d'éthinylœstradiol
- Comprimés lilas : aucune substance active (placebo)

N'utilisez pas LOLO dans les cas suivants :

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

enzyme hépatique. Vous devez d'abord terminer votre traitement contre l'hépatite C avant de commencer à prendre LOLO. Si vous devez prendre ces médicaments contre l'hépatite C, votre professionnel de la santé vous dira quand commencer, arrêter ou reprendre le traitement par LOLO;

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

Avertissez votre médecin si l'un ou l'autre des cas mentionnés ci-dessus s'applique à vous. Votre professionnel de la santé pourra vous recommander une autre méthode contraceptive.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir LOLO, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

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

Autres mises en garde

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

Le risque que des caillots sanguins se forment est plus grand chez les femmes qui utilisent des contraceptifs contenant des hormones. La formation de caillots sanguins est l'effet secondaire grave le plus courant des contraceptifs oraux. Le risque de caillots sanguins est maximal au cours de la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal. Les caillots peuvent se former dans plusieurs parties du corps et entraîner la cécité ou une altération de la vision, ainsi que des lésions à un membre ou la perte de celui-ci, et même la mort.

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

- douleur vive dans la poitrine;
- présence de sang dans les expectorations;
- essoufflement soudain;
- douleur et (ou) enflure au mollet;
- sensation d'oppression ou de lourdeur à la poitrine;
- mal de tête intense soudain ou aggravation d'un mal de tête;
- vomissements;
- étourdissements;
- évanouissement;
- troubles de la vue;
- troubles de la parole;
- faiblesse ou engourdissement dans un bras ou une jambe;
- douleur, enflure et coloration bleutée soudaines à un bras ou à une jambe.

Cancer

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

Cancer du sein

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

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

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

Chez un petit nombre de femmes, l'utilisation de contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein qui n'a pas encore été découvert. Un diagnostic précoce peut réduire l'effet du cancer du sein sur l'espérance de vie d'une femme. Les risques de cancer du sein liés à l'utilisation

de contraceptifs oraux semblent faibles. Toutefois, vous devriez demander à un professionnel de la santé de vous examiner les seins au moins 1 fois par année.

Faites souvent l'autoexamen de vos seins pendant que vous prenez LOLO et consultez votre professionnel de la santé si vous remarquez tout changement, comme :

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

Cancer du col de l'utérus

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

Cancer du foie

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

Maladie de la vésicule biliaire

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

Saignements vaginaux

Des saignements intermenstruels ou de saignotements se produisent parfois chez les femmes qui utilisent un contraceptif oral, y compris LOLO. Il s'agit de sang qui s'écoule du vagin entre les règles. Ces saignements et saignotements sont plus susceptibles de se produire durant les 3 premiers mois suivant le début de la prise du contraceptif oral. Si les saignements sont abondants ou ne cessent pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Pendant la prise de LOLO, il se peut que vous n'avez pas vos règles chaque mois. Si vous n'avez pas pris LOLO conformément aux directives de votre professionnel de la santé, vous devriez subir un test de grossesse. Ce test permettra d'écarter la grossesse comme cause de l'absence de règles.

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

Utilisation après un accouchement, une fausse couche ou un avortement

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

Grossesse après l'arrêt de la prise de LOLO

Vous aurez vos règles quand vous cesserez de prendre LOLO. Attendez vos règles suivantes avant de devenir enceinte. Cela permettra de déterminer plus précisément la date du début de la grossesse. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les autres méthodes contraceptives que vous pouvez utiliser pendant cette période.

Allaitement

Si vous allaitez, consultez votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre un contraceptif oral. Il pourra vous recommander d'autres méthodes contraceptives pour remplacer votre contraceptif oral jusqu'à ce que vous cessiez d'allaiter. Les hormones contenues dans le comprimé contraceptif peuvent diminuer la quantité et la qualité de votre lait. Cependant, vous pourriez éviter cet effet si vous attendez après le début de l'allaitement pour commencer à prendre le contraceptif oral.

Affections de la peau

Un chloasma peut se développer pendant que vous prenez LOLO. Cette affection est caractérisée par des taches brun jaunâtre qui apparaissent sur la peau, et particulièrement sur le visage. Elle est plus susceptible de survenir si vous avez des antécédents de chloasma pendant la grossesse, caractérisé par des taches qui apparaissent sur la peau du visage durant cette période. C'est ce qu'on appelle communément « le masque de grossesse ».

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

Intervention chirurgicale ou traitement médical

Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou recevoir tout autre traitement médical, n'oubliez pas d'en informer votre professionnel de la santé. Vous pourriez devoir cesser de prendre LOLO 4 semaines avant l'intervention. Vous devrez peut-être attendre d'avoir eu vos premières règles après l'intervention avant de recommencer à prendre LOLO.

Examens et analyses

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

Pendant la prise de LOLO, votre professionnel de la santé vous examinera régulièrement. Votre premier examen devrait avoir lieu environ 3 mois après le début de la prise de LOLO. Par la suite, vous consulterez votre professionnel de la santé environ 1 fois par année. Au cours de ces visites, il effectuera un examen physique ainsi qu'un examen pelvien. Il mesurera aussi votre tension artérielle et demandera des analyses de sang.

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

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

- si vous omettez de prendre des comprimés;
- si vous ne prenez pas vos comprimés conformément aux directives de votre professionnel de la santé;
- si vous avez des problèmes gastro-intestinaux;
- si vous prenez certains médicaments.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

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

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

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec LOLO :

- des médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, dont l'éthosuximide, le felbamate, la lamotrigine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, les barbituriques, la carbamazépine et le topiramate;
- des médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, dont la rifampicine et la rifabutine;
- des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH, dont le ritonavir et la névirapine;
- des agonistes alpha₂-adrénergiques, dont la clonidine;
- des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C, dont l'association d'ombitasvir, de paritaprévir et de ritonavir, avec ou sans dasabuvir, et le télaprévir;
- des médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, dont l'ampicilline, le cotrimoxazole, les pénicillines, le chloramphénicol, la néomycine, la nitrofurantoïne, les sulfamides, les tétracyclines, la troléandomycine et le métronidazole;
- des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (infections par un champignon), dont la griséofulvine;
- des médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol, dont le clofibrate;
- des médicaments utilisés pour empêcher la formation de caillots sanguins;
- le millepertuis, ou herbe de Saint-Jean, une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression et d'autres affections;
- des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, dont la guanéthidine, la méthyldopa, les bêtabloquants et la réserpine;
- des médicaments utilisés pour traiter le diabète, dont l'insuline et des médicaments à prise orale qui servent à diminuer le taux de sucre dans le sang;

- des médicaments qui aident à se détendre ou à dormir, dont les benzodiazépines, le chlordiazépoxyde, le lorazépam, l'oxazépam, le diazépam, les phénothiazines, la réserpine, les barbituriques, l'hydrate de chloral, le glutéthimide et le méprobamate;
- des médicaments utilisés pour traiter la dépression, dont la clomipramine;
- des médicaments utilisés pour traiter la fièvre, la douleur ou l'inflammation, dont l'acétaminophène, l'acide acétylsalicylique (AAS), l'antipyrine, la mépéridine, la prednisone et la phénylbutazone;
- des médicaments utilisés pour traiter les allergies;
- des médicaments utilisés pour traiter les migraines;
- l'acide folique et les vitamines E et B₁₂;
- un médicament qui aide à prévenir le rejet de greffe, appelé cyclosporine;
- un médicament qui aide à traiter les saignements, appelé acide aminocaproïque;
- des médicaments utilisés pour traiter les maladies du poumon comme l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) (bronchite, emphysème), dont la théophylline;
- des médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque, dont l'isoprénaline;
- des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension dans les vaisseaux sanguins situés entre le cœur et les poumons (hypertension pulmonaire), dont le bosentan.

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

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

Comment LOLO s'administre-t-il?

- **Assurez-vous de lire ces instructions :**
 - avant de commencer à prendre vos comprimés;
 - chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.
- Si vous commencez à prendre LOLO le premier jour de votre cycle, choisissez l'étiquette des jours qui correspond au premier jour de vos règles. C'est le jour où vous commencez à saigner ou à saignoter, même s'il est presque minuit lorsque le saignement commence. Si vous commencez à prendre LOLO le dimanche (votre professionnel de la santé vous a dit de commencer à prendre LOLO le dimanche qui suit le début de vos règles), choisissez l'étiquette des jours qui commence le dimanche.
- Apposez l'étiquette autocollante des jours sur le bord supérieur de la plaquette alvéolée, par-dessus les mots « Apposez l'étiquette des jours ici ». L'étiquette des jours de la semaine apposée sur la plaquette vous aidera à vous souvenir de prendre votre comprimé tous les jours.
- **Vérifiez votre plaquette de comprimés LOLO :**
 - Chaque plaquette contient :
 - 24 comprimés bleus qui contiennent un progestatif et un œstrogène;
 - 2 comprimés blancs qui contiennent seulement un œstrogène;
 - 2 comprimés lilas qui ne contiennent aucune hormone et qui sont considérés comme des placebos.
 - Vérifiez la plaquette pour déterminer :

- l'endroit où commencer à prendre les comprimés;
- l'ordre dans lequel les prendre. Suivez les flèches sur le diagramme. Prenez les comprimés de gauche à droite dans la plaquette chaque semaine.

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

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

Semaine 1 →
Semaine 2 →
Semaine 3 →
Semaine 4 →



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

- **Prendre LOLO :**

- Prenez LOLO exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Prenez 1 comprimé vers la même heure chaque jour.
- Prenez LOLO avec ou sans nourriture.
- Commencez à prendre LOLO :
 - le premier jour de vos règles. C'est ce qu'on appelle un « traitement commençant le premier jour du cycle »; ou
 - le dimanche qui suit le début de vos règles. C'est ce qu'on appelle un « traitement commençant le dimanche ».
- Prenez LOLO selon le schéma suivant :
 - Prenez 1 comprimé bleu chaque jour pendant 24 jours consécutifs.
 - Prenez ensuite 1 comprimé blanc chaque jour pendant 2 jours consécutifs.
 - Puis, prenez 1 comprimé lilas chaque jour pendant 2 jours consécutifs.
 - Entamez une nouvelle plaquette de LOLO le lendemain. Suivez le schéma ci-dessus pour chaque plaquette de LOLO.
- Veillez à bien prendre tous les comprimés de chaque plaquette.

- Ne sautez aucune journée. Il n'est pas nécessaire d'arrêter de prendre LOLO pour faire une pause.
- Ne sautez aucun comprimé, même si vous avez des saignements ou des saignements entre vos règles, ou si vous avez mal au cœur.
- Ne sautez aucun comprimé même si vous n'avez pas souvent de relations sexuelles.

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

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

Si vous commencez à prendre LOLO le dimanche, vous devrez utiliser une deuxième méthode contraceptive (p. ex., des condoms en latex ou en polyuréthane avec mousse ou gel spermicide) pendant les 7 premiers jours du premier cycle pendant lequel vous prendrez LOLO. La méthode choisie vous servira de contraception d'appoint pendant que vous vous habituez à prendre LOLO.

Il se pourrait que vous n'ayez pas vos règles pendant la prise de LOLO. Si vous aviez vos règles régulièrement et que celles-ci cessent pendant 2 cycles ou plus, vous êtes peut-être enceinte. Dans ce cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Si vous vomissez ou avez la diarrhée dans les 3 ou 4 heures suivant la prise d'un comprimé LOLO blanc ou bleu, celui-ci pourrait être moins efficace. Dans ce cas, utilisez une méthode contraceptive d'appoint jusqu'à ce que vous consultiez votre professionnel de la santé.

Pendant la prise des comprimés de votre 1^{re} plaquette à votre 3^e plaquette de LOLO, vous pourriez avoir des saignements ou de légers saignements, ou avoir mal au cœur. Cela est normal. Dans ce cas, n'arrêtez pas de prendre LOLO. Ces symptômes finissent habituellement par disparaître, mais, s'ils persistent, consultez votre professionnel de la santé.

Passer d'une autre méthode contraceptive à LOLO

- Si vous passez d'un autre contraceptif oral à LOLO, demandez à votre professionnel de la santé quand vous devez commencer à prendre les comprimés LOLO. Il se pourrait que vous deviez attendre environ 1 semaine avant d'amorcer la prise de LOLO.
- Si vous passez d'un anneau vaginal ou d'un timbre cutané à LOLO, attendez 7 jours après avoir retiré l'anneau ou le timbre avant de commencer à prendre les comprimés LOLO.
- Si vous passez d'un contraceptif implanté sous la peau à LOLO, vous devez commencer à prendre les comprimés LOLO le jour où l'implant est retiré.
- Si vous passez d'un contraceptif injecté dans l'organisme à LOLO, vous devez commencer à prendre les comprimés LOLO le jour où la prochaine injection du contraceptif était prévue.
- Si vous passez d'un dispositif intra-utérin (stérilet) à LOLO, demandez à votre professionnel de la santé quand vous devez commencer à prendre les comprimés LOLO. Il se pourrait que vous deviez utiliser une méthode contraceptive d'appoint pendant le passage du dispositif intra-utérin à LOLO.

Dose habituelle

Femmes de 18 ans ou plus : 1 comprimé par jour

Surdose

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

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

Dose omise

Si vous omettez de prendre des comprimés bleus ou blancs, vous pourriez devenir enceinte. Plus vous omettez de prendre de comprimés, plus vous êtes susceptible de devenir enceinte, particulièrement si vous omettez de prendre quelques comprimés bleus au tout début ou à la toute fin de la plaquette.

Si vous omettez de prendre des comprimés, vous pourriez avoir des saignements ou de légers saignements, même si vous prenez les comprimés omis.

Le tableau ci-dessous vous indique quoi faire si vous omettez de prendre 1 ou plusieurs comprimés contraceptifs. Lisez les directives correspondant au nombre de comprimés omis dans la colonne représentant le jour où vous avez commencé à prendre les comprimés. Si vous avez omis de prendre 1 ou plusieurs comprimés bleus ou blancs et que vous n'avez pas de règles ce mois-là, il se peut que vous soyez enceinte; dans ce cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les jours où vous prenez 2 comprimés pour compenser une omission, vous pourriez aussi avoir un peu mal au cœur.

Traitement commençant le dimanche	Traitement commençant le premier jour du cycle
Omission de 1 comprimé bleu	
Prenez-le dès que vous constatez l'omission. Prenez le comprimé suivant au moment habituel. Cela signifie que vous pourriez prendre 2 comprimés le même jour.	
Omission de 2 comprimés bleus consécutifs au cours de la semaine 1 ou 2 de la plaquette	
<ol style="list-style-type: none">1. Prenez 2 comprimés le jour où vous constatez l'omission, et 2 comprimés le lendemain.2. Prenez ensuite 1 comprimé par jour jusqu'à ce que vous finissiez la plaquette.3. Utilisez une méthode contraceptive d'appoint (méthode barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours qui suivent l'omission.	

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

Si vous omettez de prendre 1 des 2 comprimés lilas au cours de la semaine 4, suivez les étapes suivantes :

- Jetez le comprimé que vous avez omis de prendre.
- Continuez de prendre 1 comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide.
- Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive d'appoint.

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

- Utilisez une méthode contraceptive d'appoint chaque fois que vous avez une relation sexuelle.
- Continuez de prendre 1 comprimé bleu ou blanc chaque jour jusqu'à ce que vous soyez en mesure de communiquer avec votre professionnel de la santé.

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

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LOLO?

Lorsque vous prenez LOLO, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- douleurs abdominales

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Embolie pulmonaire (caillot sanguin dans le poumon) : douleur vive à la poitrine, présence de sang dans les expectorations ou essoufflement soudain			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Thrombose veineuse profonde (caillot sanguin dans la jambe) : douleur et (ou) enflure au mollet			√
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : sensation d'oppression ou de lourdeur à la poitrine			√
Accident vasculaire cérébral (AVC) : mal de tête intense ou vomissements, étourdissements ou évanouissement, troubles de la vue ou de l'élocution, faiblesse, ou engourdissement dans un bras ou une jambe d'apparition soudaine			√
Caillot sanguin dans l'œil : perte soudaine, partielle ou totale, de la vue			√
Masses dans les seins		√	
Tumeur au foie : douleur intense ou sensibilité au niveau de l'estomac			√
Dépression : tristesse persistante accompagnée de difficulté à dormir, de faiblesse, d'un manque d'énergie ou de fatigue			√
Jaunisse : jaunissement de la peau ou des yeux accompagné fréquemment de fièvre, de fatigue, d'une perte d'appétit, d'urines foncées, ou de selles pâles			√
Saignements vaginaux inattendus (anormaux)		√	
Enflure inhabituelle des bras et des jambes		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (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 le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez les comprimés dans leur emballage d'origine, à une température de 20 à 25 °C.

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

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

Pour en savoir plus sur LOLO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patientes. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou le site Web du fabricant (www.abbvie.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision le 14 septembre 2022

© 2022 AbbVie. Tous droits réservés.

LOLO et son identité graphique sont des marques de commerce d'Allergan Pharmaceuticals International Limited, une société d'AbbVie, utilisées sous licence par Corporation AbbVie.