

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^rMINESTRIN® 1/20
(Comprimés d'acétate de noréthindrone (AN) et d'éthinylœstradiol (EO), USP)

Comprimés 1 mg AN et 20 µg EO

CONTRACEPTIF ORAL

Warner Chilcott Canada Co.
Toronto, Ontario M5W 3N7

Date de rédaction
2012 juin 18

Marque déposée de Warner Chilcott Company, LLC

Numéro de contrôle de la présentation : 155985

Table des matières

	Page
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL	
DE LA SANTÉ	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
ESSAIS CLINIQUES	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	16
TOXICOLOGIE	16
RÉFÉRENCES	22
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	24

Minestrin® 1/20

(Comprimés d'acétate de noréthindrone (AN) et d'éthinylestradiol (EO), USP)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le MINESTRIN 1/20 est indiqué comme contraceptif.

De nombreux avantages de santé autres que la contraception ont été rapportés.

1. Les contraceptifs oraux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'endomètre et des ovaires.
2. Les contraceptifs oraux réduisent la possibilité de l'apparition de maladies du sein bénignes.
3. Les contraceptifs oraux réduisent la possibilité de l'apparition de kystes fonctionnels de l'ovaire.
4. Les utilisatrices de pilules ont moins de perte de sang menstruel et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit la possibilité de développer une anémie ferriprive.
5. L'utilisation de contraceptifs oraux peut réduire la gravité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel et peut même améliorer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres problèmes androgènes.
6. Vous pouvez trouver d'autres avantages non contraceptifs dans la version révisée du *Rapport sur les contraceptifs oraux de 1994* de Santé Canada.

CONTRE-INDICATIONS

Le MINESTRIN 1/20 est contre-indiqué chez les patientes atteintes de l'un ou l'autre des troubles suivants :

- Antécédents de thrombophlébite ou de thrombo-embolie, ou maladie actuelle
- Antécédents cérébrovasculaires ou maladies cérébrovasculaires actuelles
- Antécédents d'infarctus du myocarde ou de maladies des artères coronaires, ou maladies actuelles
- Maladie active du foie ou antécédents de tumeurs au foie malignes ou bénignes ou problèmes actuels de ce genre
- Carcinome du sein connu ou soupçonné
- Néoplasie œstrogéno-dépendante connue ou soupçonnée
- Saignement vaginal anormal non diagnostiqué
- Toute lésion oculaire découlant d'une maladie vasculaire ophtalmique, telle qu'une perte de vision partielle ou complète ou défaut de champs visuel
- Lorsqu'une grossesse est soupçonnée ou diagnostiquée

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

La cigarette augmente le risque de graves effets secondaires cardiovasculaires et sur les vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient important pour les utilisatrices de contraceptifs oraux de plus de 35 ans. On devrait conseiller aux femmes de ne pas fumer.

Les contraceptifs oraux NE PROTÈGENT PAS contre les maladies transmissibles sexuellement (MTS) y compris le SIDA/VIH. Il est préférable d'utiliser des condoms de latex comme protection contre les MTS COMBINÉS AVEC des contraceptifs oraux.

Généralités

Avant d'administrer le MINESTRIN 1/20, il faudrait avoir un examen médical complet et l'établir les antécédents médicaux y compris déterminer la tension artérielle. Il faudrait examiner les seins, le foie, les extrémités et les organes du bassin. Si la patiente a été sexuellement active, il faudrait faire un test de Papanicolaou.

La première visite de suivi devrait se faire dans les 3 mois après la prescription de MINESTRIN 1/20. Ensuite, il faudrait faire des examens au moins une fois par année ou plus fréquemment s'il y a lieu. À chaque visite annuelle, l'examen doit inclure les procédures de la visite initiale tel qu'indiqué précédemment ou selon les recommandations de l'atelier canadien sur le dépistage du cancer du col. Pour les femmes qui ont 2 tests de Papanicolaou négatifs consécutifs, le dépistage pourrait se poursuivre tous les 3 ans jusqu'à l'âge de 69 ans.

Carcinogénèse et mutagenèse

Les facteurs de risques les plus importants pour le développement du cancer du sein sont des antécédents familiaux et un âge avancé. D'autres facteurs de risques établis incluent l'obésité, la nulliparité et un âge avancé pour la première grossesse à terme. Les groupes de femmes identifiées à risques accrus pour le développement de cancers du sein avant la ménopause sont les utilisatrices à long terme de contraceptifs oraux (plus de 8 ans) et celles qui commencent jeunes. Pour certaines femmes, l'utilisation de contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein actuel, mais non diagnostiqué. Puisque le risque accru possible relié aux contraceptifs oraux est assez faible, il n'y a pas de raison de modifier, à l'heure actuelle, les habitudes posologiques actuelles.

Il faudrait montrer aux femmes qui prennent des contraceptifs oraux comment faire un autoexamen de leurs seins. Leurs médecins doivent être avisés de toute masse détectée. Il est aussi recommandé d'avoir un examen annuel clinique des seins, car si un cancer du sein se développe, les médicaments contenant des œstrogènes pourraient provoquer une progression rapide.

Cardiovasculaire

Les facteurs prédisposant à une maladie coronarienne

La cigarette augmente le risque de graves effets secondaires cardiovasculaires et de mortalité. Les pilules contraceptives augmentent ce risque tout particulièrement avec l'âge. Des données convaincantes sont disponibles à l'appui d'une limite supérieure d'âge de 35 ans pour les contraceptifs oraux (CO) utilisés par les femmes qui fument.

D'autres femmes qui sont indépendamment à risques élevés de maladies cardiovasculaires incluent celles qui souffrent de diabète, d'hypertension, d'un profil lipidique anormal ou d'antécédents familiaux de ce genre. Il n'est pas établi que les CO accentuent ou non ces risques.

Chez les femmes de tout âge à faibles risques et qui ne fument pas, les avantages de l'utilisation des contraceptifs oraux dépassent les risques cardiovasculaires possibles associés à des formules à dosage faible. Donc, les contraceptifs oraux peuvent être prescrits pour ces femmes jusqu'à la ménopause.

Interrompez la prise du médicament dès l'apparition de ce qui suit :

- A. Maladies cardiovasculaires et thromboemboliques telles que : thrombophlébite, embolie pulmonaire, maladies cérébrovasculaires, ischémie myocardiale, thrombose mésentérique et thrombose rétinienne.
- B. Les conditions qui prédisposent à une stase veineuse et à une thrombose vasculaire, par ex. l'immobilisation après des accidents ou l'alitement durant de longues maladies. Il faudrait utiliser d'autres méthodes non hormonales de contraception jusqu'à ce que les activités régulières reprennent. Pour l'utilisation de contraceptifs oraux lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue, reportez-vous aux **Considérations périopératoires**.
- C. Problème visuel, complet ou partiel.
- D. Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques.
- E. Graves maux de tête d'étiologie inconnue ou aggravation de migraines préexistantes.

Hypertension

Les patientes souffrant d'hypertension essentielle dont la tension artérielle est bien contrôlée peuvent prendre le MINESTRIN 1/20, mais seulement sous étroite supervision. S'il y a une augmentation importante de la tension artérielle chez des sujets qui étaient

précédemment normotendus ou hypertendus à quelque moment que ce soit durant l'administration du médicament, il faut cesser de prendre le médicament.

Endocrinien/métabolisme

Les faibles doses actuelles de CO ont un impact minime sur le métabolisme du glucose. Les diabétiques ou les patientes qui ont des antécédents familiaux de diabète, doivent être observées étroitement pour détecter toute aggravation du métabolisme des glucides. Les patientes prédisposées au diabète qui peuvent faire l'objet d'un suivi étroit peuvent prendre du MINESTRIN 1/20. Les jeunes diabétiques dont la maladie est récente, bien contrôlée et non associée à l'hypertension ou à d'autres signes de maladie vasculaire comme des changements du fond de l'œil, doivent être suivies plus fréquemment pendant qu'elles prennent du MINESTRIN 1/20.

Génito-urinaire

Tout saignement vaginal irrégulier constant exige une évaluation pour exclure une pathologie sous-jacente.

Les patientes souffrant de fibromyomes (léiomyomes) doivent être suivies avec soin. Une augmentation du volume, une douleur ou un endolorissement soudains d'un fibrome exigent un arrêt de la prise de médicament.

Les femmes qui ont des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou de cycles irréguliers peuvent rester anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après avoir cessé la thérapie combinée œstrogène-progestatif.

L'aménorrhée, tout particulièrement si elle est associée à une sécrétion des seins, qui dure pendant 6 mois ou plus après le retrait, exige une évaluation attentive de la fonction hypothalamique-pituitaire.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Il faut prescrire avec soin et sous étroite observation le MINESTRIN 1/20 aux patientes qui ont eu la jaunisse, y compris la jaunisse cholestatique durant la grossesse.

Le développement de prurit ou ictère généralisé graves exige de retirer le médicament jusqu'à la résolution du problème.

Si une patiente développe la jaunisse de type cholestatique, elle ne doit pas reprendre de MINESTRIN 1/20. Chez les patientes qui prennent des contraceptifs oraux, il peut y avoir des changements de composition de la bile et il y a des rapports d'une augmentation de cas de calculs biliaires.

Des nodules hépatiques (des adénomes et de l'hyperplasie nodulaire focale) ont été rapportés, particulièrement chez les utilisatrices à long terme de contraceptifs oraux. Bien

que ces lésions soient extrêmement rares, elles ont causé des hémorragies intra-abdominales fatales et devraient être considérées pour les femmes qui ont une masse abdominale, des douleurs abdominales aiguës ou un saignement intra-abdominal vérifié.

Neurologique

Le début ou l'exacerbation de migraines ou le développement de maux de tête selon un nouveau modèle récurrent, persistant ou grave, exige l'arrêt de MINESTRIN 1/20 et l'évaluation de la cause.

Ophthalmologique

Les patientes qui sont enceintes ou qui prennent des contraceptifs oraux, peuvent développer un œdème de la cornée qui pourrait causer des problèmes visuels et des changements de tolérance aux lentilles cornéennes, tout particulièrement chez celles qui portent des lentilles rigides. Les lentilles cornéennes molles ne causent pas normalement de problèmes. Si des modifications de tolérance de lentilles de contact apparaissent, il faudrait peut-être arrêter de les porter temporairement ou en permanence.

Considérations périopératoires

Il y a un risque accru de complications thromboemboliques suivant toute intervention chirurgicale importante chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Si possible, il faudrait arrêter le MINESTRIN 1/20 et trouver une méthode alternative au moins un mois avant toute GRANDE chirurgie non urgente. Il ne faut pas reprendre les contraceptifs oraux avant la première période menstruelle suivant le départ de l'hôpital après l'intervention chirurgicale.

Psychiatrique

Les patientes aux antécédents de perturbation affective, tout particulièrement la dépression, peuvent être plus sujettes à une réapparition de la dépression en prenant des contraceptifs oraux. Dans les cas de graves récurrences, il faudrait faire un essai d'une méthode contraceptive alternative qui pourrait aider à clarifier la relation possible. Les femmes au syndrome prémenstruel (SPM) peuvent avoir une réaction différente aux contraceptifs oraux allant d'une amélioration des symptômes à une aggravation de leur état.

Fonction sexuelle/reproduction

Après avoir cessé de prendre du MINESTRIN 1/20, la patiente devrait attendre avant toute grossesse au moins un cycle spontané normal afin de pouvoir établir la date de la grossesse. Durant cette période, il faudrait utiliser une méthode contraceptive alternative.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Les femmes enceintes ne devraient pas prendre de MINESTRIN 1/20. Toutefois, s'il y a conception accidentelle tout en prenant la pilule, il n'y a aucune preuve concluante que l'œstrogène et le progestatif auront un effet négatif sur l'enfant à naître.

Femmes qui allaitent :

Chez les femmes qui allaitent, l'utilisation de contraceptifs oraux mène à une excrétion des composants hormonaux dans le lait maternel et cela peut réduire sa quantité et sa qualité. Si la personne commence à prendre des contraceptifs oraux après le début de la lactation, il ne semble pas y avoir d'effet quant à la quantité et la qualité du lait. Il n'y a aucune preuve indiquant que de faibles doses de CO sont dangereuses pour l'enfant allaité.

Surveillance et essais de laboratoire

Les résultats des tests de laboratoire doivent être interprétés en tenant compte du fait que la patiente prend des CO. Les tests de laboratoire suivants sont modifiés.

- **Tests de fonction du foie :** aspartate aminotransférase (AST) – diverses élévations rapportées. Phosphatase alcaline et gamma-glutamyltransférase (GGT) – valeurs légèrement élevées.
- **Tests de coagulation :** élévation minimale des valeurs de test rapportées pour des paramètres tels que les facteurs VII, VIII, IX et X.
- **Tests de fonction thyroïdienne :** augmentation de la fixation de la thyroxine aux protéines, comme en témoignent l'élévation des concentrations de thyroxine sérique totale et la diminution de la fixation de la T₃ sur la résine.
- **Lipoprotéines :** de petits changements d'importance clinique non établie peuvent apparaître dans les fractions de cholestérol de lipoprotéines.
- **Gonadotropines :** les niveaux de HL et HSF sont supprimés par l'utilisation de contraceptifs oraux. Attendez deux semaines après avoir cessé d'utiliser le MINESTRIN 1/20 pour les mesurer.

Le pathologiste devrait être informé du fait que la patiente prend du MINESTRIN 1/20 lors de prélèvements pour des chirurgies et des tests de Papanicolaou.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables signalés lors d'essais cliniques du MINESTRIN 1/20 à une fréquence de $\geq 1\%$ aux cycles 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24 et globalement sont illustrés au tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Incidence des réactions indésirables signalées à une fréquence de \geq 1 % des patientes avec le Minestrin 1/20

Effets indésirables	(%) Taux d'incidence								
	1	2	3	6	9	12	18	24	Ensemble
Saignement irrégulier	44,99	36,10	31,97	26,53	22,69	23,41	20,36	25,40	27,45
Aménorrhée	0,00	5,66	5,33	6,21	4,70	6,52	6,10	6,14	5,75
Crampes/douleurs abdominales	7,31	5,19	5,19	3,64	2,99	3,56	2,91	1,06	3,68
Maux de tête	6,56	3,75	3,55	3,52	2,69	0,94	2,18	2,65	3,11
Nausée	4,90	2,04	2,00	1,06	0,75	0,75	0,36	0,00	1,28
Mal de dos	1,13	0,57	0,64	0,59	0,30	0,56	0,36	0,00	0,52
Étourdissement	1,43	0,73	0,27	0,59	0,30	0,00	0,00	0,00	0,44

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants

Les effets indésirables signalés lors d'essais cliniques à une fréquence de $> 0,2\%$ à $< 1\%$ sont illustrés au tableau 2.

Tableau 2. Incidence des réactions indésirables signalées à une fréquence de $> 0,2\%$ à $< 1\%$ des patients avec le Minestrin 1/20

Effets indésirables	(%) Taux d'incidence								
	1	2	3	6	9	12	18	24	Ensemble
Écoulement vaginal	0,75	0,98	0,64	0,82	0,30	0,94	0,00	1,06	0,62
Sein endolori	0,68	0,57	0,64	0,23	0,60	0,56	0,00	1,06	0,43
Démangeaison	0,45	0,33	0,55	0,59	0,60	0,37	0,00	1,06	0,42
Nervosité	0,90	0,49	0,18	0,35	0,30	0,00	0,00	0,53	0,38
Vaginite monilia	0,30	0,33	0,46	0,47	0,45	0,19	0,00	0,00	0,36
Fatigue	0,98	0,65	0,27	0,35	0,30	0,37	0,00	0,00	0,35
Douleur des jambes	0,38	0,65	0,46	0,35	0,45	0,19	0,00	0,00	0,25
Ballonnements	0,15	0,16	0,18	0,12	0,00	0,19	0,00	0,53	0,21

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Un risque accru des réactions indésirables graves suivantes a été associé à l'utilisation de contraceptifs oraux.

- Thrombophlébite
- Embolie pulmonaire
- Thrombose mésentérique
- Lésions neuro-oculaires p. ex. thrombose rétinienne
- Infarctus du myocarde
- Thrombose cérébrale
- Hypertension
- Tumeurs hépatiques bénignes
- Maladie de la vésicule biliaire

Les réactions indésirables suivantes ont aussi été rapportées chez les patientes qui prennent des contraceptifs oraux :

La nausée et le vomissement, normalement les réactions négatives indésirables les plus courantes, se produisent chez environ 10 % ou moins des patientes durant le premier cycle. D'autres réactions, en règle générale, apparaissent moins fréquemment ou seulement à l'occasion.

- Symptômes gastro-intestinaux (comme des crampes abdominales et des ballonnements)
- Hémorragie intermenstruelle
- Saignement vaginal
- Changement du débit menstruel
- Dysménorrhée
- Aménorrhée durant et après traitement
- Stérilité temporaire après l'arrêt du traitement
- Œdème
- Chloasma ou mélasme qui dure
- Changements dans les seins : endolorissement, grossissement et sécrétion
- Changement de poids (augmentation ou réduction)
- Hyperplasie endocervicale
- Réduction possible de la lactation lorsque administré immédiatement post-partum
- Jaunisse cholestatique
- Migraine
- Augmentation de taille de léiomyome utérin
- Éruption cutanée (allergique)
- Dépression
- Tolérance réduite aux glucides
- Candidose vaginale
- Syndrome prémenstruel
- Intolérance aux lentilles de contact
- Changements de courbure cornéenne (plus prononcée)
- Cataractes

- Névrite optique
- Thrombose rétinienne
- Changements de libido
- Chorée
- Changements d'appétit
- Syndrome ressemblant à la cystite
- Rhinite
- Maux de tête
- Nervosité
- Étourdissement
- Hirsutisme
- Chute des cheveux
- Érythème multiforme
- Érythème noueux
- Éruption hémorragique
- Vaginite
- Porphyrie
- Fonction rénale diminuée
- Phénomène de Raynaud
- Trouble auditif
- Syndrome hémolytique et urémique
- Pancréatite

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'administration concomitante de contraceptifs oraux et avec d'autres médicaments peut modifier l'effet de l'un ou l'autre des médicaments. Une efficacité réduite du contraceptif oral est plus probable avec des formulations de dosage réduit. Il est important de connaître tous les médicaments qu'une patiente prend, tant sous ordonnance qu'en vente libre, avant de prescrire des contraceptifs oraux.

Reportez-vous au *Rapport sur les contraceptifs oraux de 1994* de Santé Canada, version révisée, pour les interactions possibles de médicaments avec les CO.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

EMBALLAGE DE 21 PILULES : Un comprimé actif (blanc) est pris chaque jour pendant trois semaines et aucun comprimé n'est pris pendant une semaine.

EMBALLAGE DE 28 PILULES : Un comprimé actif (blanc) est pris chaque jour pendant trois semaines et un comprimé inerte (lilas) est pris chaque jour pendant une semaine.

Pour obtenir des instructions complètes, consultez la **Partie III : Renseignements pour le consommateur** (sous Dosage habituelle).

SURDOSAGE

Dans les cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle par les enfants, le médecin devrait observer attentivement le patient bien qu'aucun médicament ne soit requis. On peut effectuer un lavage d'estomac si cela est considéré nécessaire.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le MINESTRIN 1/20 atteint un effet contraceptif principalement par inhibition de l'ovulation par le biais d'une suppression de gonadotrophine.

Il est reconnu que les contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et des progestatifs affectent les fonctions hypothalamique, pituitaire et ovarienne. Ils peuvent modifier de nombreux autres systèmes physiologiques. Bien que les mécanismes exacts ne soient pas bien compris, il semble accepté que l'inhibition de la « crête ovulaire » de l'hormone lutéinisante (LH) est un facteur constant et contributif. Les contraceptifs oraux produisent leur action contraceptive d'au moins quatre façons :

1. Par la modification des propriétés physiques et chimiques de la glaire cervicale, empêchant ainsi la pénétration du sperme.
2. Changements de l'endomètre entravant l'implantation.
3. Inhibition de l'ovulation.
4. De subtils changements de l'axe hypothalamique- pituitaire-ovarien avec une modification possible de la fonction du corps jaune. Les profils des stéroïdes indiquent assez souvent soit une absence soit une insuffisance de l'activité lutéale, ou une réduction importante et graduelle de plusieurs indices de la fonction lutéale.

Il est fort possible qu'aucun de ces facteurs ne puisse expliquer seul le niveau élevé de l'effet anti-fécondité de tout contraceptif oral. Il se peut qu'ils jouent chacun un rôle dans la production d'une contraception efficace.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le MINESTRIN 1/20 est disponible dans des distributeurs compacts de 21 comprimés (blancs) et 28 comprimés (21 comprimés blancs et 7 comprimés inertes lilas). Chaque comprimé blanc contient 1 mg d'acétate de noréthindrone et 20 µg d'éthinylœstradiol.

Les distributeurs compacts de MINESTRIN 1/20 de 21 et 28 comprimés sont disponibles en paquets de 5.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

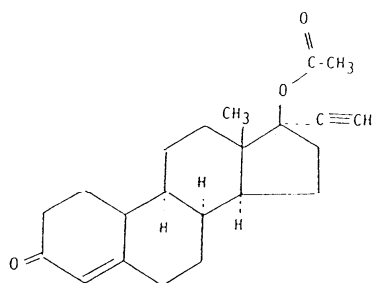
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : acétate de noréthindrone

Nom chimique : 17-alpha-éthynyl-19-ester d'acétate de nortestostérone

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{22}H_{28}O_3$ et 340,07

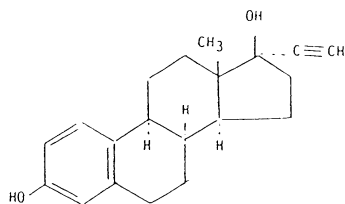


Propriétés physicochimiques : un solide blanc à point de fusion de 157° à 163 °C, soluble librement dans la dioxane, un peu soluble dans l'éther et insoluble dans l'eau.

Nom propre : éthinylœstradiol

Nom chimique : *19-Norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol,(17α)-*

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{20}H_{24}O_2$ et 296,41



Propriétés physico-chimiques : une fine poudre blanche, inodore et cristalline, insoluble dans l'eau, mais soluble dans les huiles végétales et les solvants organiques.

ESSAIS CLINIQUES

Un sommaire de l'expérience avec le médicament de MINESTRIN 1/20 pour un régime posologique de 28 jours

Total des sujets inscrits à l'étude	1 431
Total des sujets encore actifs	0
Total des jours d'étude de l'expérience	430 618
Total des cycles d'expérience	15 899
<u>Nombre de grossesses</u>	
Échec du traitement	4
Échec des sujets	6
<u>Grossesse par 100 femmes-années (indice de Pearl)</u>	
Efficacité thérapeutique	0,30
Échec des sujets	0,45
Efficacité de l'utilisation	0,75

Cycle menstruel

L'information sur les incidences de microrragies et de saignements est présentée au Tableau 3.

Tableau 3. Pourcentage de l'incidence totale

Effet	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 6	Cycle 12	Cycle 24	Ensemble
Intermenstruel							
Microrragies	26,3	17,5	14,7	11,4	10,1	6,9	11,4
Légère	19,3	16,5	14,6	12,8	12,7	14,8	13,1
Modérée	13,5	11,3	9,7	9,3	9,0	6,9	8,9
Abondante	5,0	3,0	2,7	2,7	2,6	1,6	2,3
Saignement irrégulier	44,9	36,1	31,9	26,5	23,4	25,4	27,4
Aménorrhée	0	5,6	5,3	6,2	6,5	6,1	5,7

Changements de poids

L'information sur les changements de poids est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4. Sommaire des gains ou pertes de poids

Dernières données de poids disponibles durant	Réduction	Aucun changement	Augmentation	Changement de poids moyen (livre)
	Nombre de sujets (%)	Nombre de sujets (%)	Nombre de sujets (%)	
Cycle Intervalle 1-3	385 (35,84)	252 (23,46)	437 (40,68)	0,00
Cycle Intervalle 4-6	337 (40,31)	88 (10,52)	411 (49,16)	0,00
Cycle Intervalle 7-12	311 (42,60)	41 (5,61)	378 (51,78)	1,27
Dernier cycle	177 (39,86)	31 (6,98)	236 (53,15)	1,60
Total	1 210 (39,23)	412 (13,35)	1 462 (47,40)	1,10

Environ 47 % des sujets ont gagné du poids, 39 % en ont perdu et 13 % n'ont vu aucun changement. Le changement de poids moyen d'ensemble était de 1,1 livre.

Abandon de patientes

Le nombre de patientes qui ont abandonné était de 419 sujets ou 29,2 % à cause d'une perte de contact; 344 ou 24,0 % ont abandonné à cause d'effets indésirables. Le saignement irrégulier et l'aménorrhée sont en tête de liste des raisons d'effets indésirables pour quitter l'étude. Si l'on poursuit en séquence numérique, 88 ou 6,1 % ont quitté l'endroit de l'étude; 60 ou 4,1 % ont quitté pour des raisons personnelles; 55 ou 3,8 % ont quitté pour devenir enceinte; 55 ou 3,7 % ont changé de méthode de contraception; 40 ou 2,7 % ont quitté pour des raisons médicales, 22 ou 1,5 % ont quitté sans donner de raison et 3 ou 0,2 % étaient enceintes avant de commencer l'étude.

Cytologie

On a fait subir des tests de Papanicolaou initiaux à presque tous les sujets inscrits. Les patientes ont été choisies au hasard pour des tests de Papanicolaou pendant l'étude. Il y en a eu 3 075 durant les 57 cycles d'observations. Plus de 97 % des tests ont été classifiés dans la plage normale. Il y a eu 19 tests démontrant une tumeur de grade III, 2 de Grosseur IV et 1 de Grosseur V. Quatre rapports n'ont pas été spécifiés. Dans l'ensemble, il n'y a que trois personnes au diagnostic confirmé de carcinome-in-situ.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La noréthindrone (NET) et l'éthinylœstradiol (EO) ont tous deux été sujets d'examens biologiques poussés au cours des vingt dernières années. On a estimé, en utilisant un titrage Clauberg avec les lapins, que la noréthindrone possède une activité progestative orale au moins 10 fois celle de la progestérone injectée. On a remarqué seulement une faible activité œstrogénique en plus d'une certaine activité androgène (9 % de celle du méthyltestostérone). On a montré que l'éthinylœstradiol est un peu plus actif que le 17 β -œstradiol utilisant le test de racornissement vaginal chez les rates.

On a donné de la noréthindrone/éthinylœstradiol dans un rapport de 1,0/0,035 à des rates pendant 22 jours à une dose quotidienne de 0,15 mg/kg et cela s'est avéré efficace pour réduire l'activité des portées durant une période de cohabitation de 15 jours avec des mâles fertiles. Après la période de dosage, ces femelles ont retrouvé leur fécondité.

Les caractéristiques œstrogéniques, progestatives et antigonadotropes apparaissent dans le profil endocrinien de cette combinaison. On a montré clairement chez les rates un effet utérothrophique pour une plage de 0,1 à 0,4 μ g, de la dose orale totale. Chez les lapins, on a enregistré un indice McPhail de 2,6 à un dosage oral total de 0,8 mg de cette combinaison de progestatif/œstrogène. À un dosage total de 450 μ g (selon un contenu EO l'hypertrophie ovarienne compensatoire est entièrement inhibée chez les rates hémichâtrées.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité de l'acétate noréthindrone chez les animaux

La valeur de la DL₅₀ de l'acétate noréthindrone sur l'administration intrapéritonéale chez les rats dépassait 1 000 mg par kg de poids corporel. Le médicament ne produit aucun effet toxique ou anomalie après l'administration orale aux chiens en un seul dosage de 30 mg.

L'administration de l'acétate de noréthindrone par la méthode de médicament-diète chez les rates au cours d'une période de 41 semaines a mené à une réduction de la faim et un gain de poids comparable à ce qui suit l'utilisation de la noréthindrone. Les animaux ont reçu des doses moyennes quotidiennes de 6, 14 et 27 mg par kg de poids corporel.

Les résultats d'hématocrite, d'hémoglobine et de leucocytose n'ont pas été affectés de manière remarquable. Les valeurs de cholestérol étaient faibles chez tous les animaux qui ont reçu le médicament, mais toutes les autres déterminations microchimiques (minéraux, transaminase, protéines, bilirubine, glucose et azote d'urée) avaient des valeurs normales. L'examen histologique des tissus a montré une dépression fonctionnelle des testicules et des vésicules séminales et une atrophie des glandes pituitaires et surrénales aux deux niveaux les plus élevés. On a aussi noté une atrophie des cellules du foie et plusieurs déviations mineures. Les résultats indiquaient que l'acétate est aussi bien toléré que la noréthindrone pour une utilisation continue à long terme.

Utilisation à long terme de la noréthindrone chez les singes

L'administration orale à long terme de la noréthindrone aux singes rhésus femelles n'a produit que des changements temporaires dans la fonction ovarienne. Six singes ont été traités pendant deux ans et 12 pendant un an à un dosage quotidien de 2,5 mg par jour pendant 21 jours de chaque cycle. Ceci est comparable à un dosage quotidien de 25 mg par jour pendant des périodes de huit et de quatre ans chez les humains.

Des études exhaustives ont été menées sur le sang, la moelle osseuse et sur divers autres tissus et organes, particulièrement les ovaires. Les seules différences à noter entre les animaux du groupe témoin et les animaux traités se situent au niveau des organes génitaux et pituitaires. On ne pouvait pas distinguer les singes traités des singes du groupe témoin en termes de santé générale, de vivacité et de comportement. Le saignement a commencé normalement le troisième ou le quatrième jour après avoir cessé l'administration mensuelle du médicament, a duré trois ou quatre jours et n'a jamais été prononcé.

Les ovaires des animaux traités pendant un ou deux ans étaient petits, blanchâtres avec seulement de petits follicules visibles et aucun signe de rupture récente ou de corps jaune. L'épithélium germinale était intact et la couche d'ovocytes primordiaux et de jeunes follicules semblait normale. Il y avait à l'intérieur de la couche corticale des follicules vésiculaires, petits et moyens, ainsi que de nombreux corps atreétiques, restes de vieux follicules. Les follicules se sont développés normalement jusqu'à la phase vésiculaire pour ensuite dégénérer sans atteindre leur pleine croissance préovulatoire. Les ovocytes semblaient normaux dans toutes les phases de développement jusqu'à la dernière étape préovulatoire lorsque la maturation a été inhibée.

Les utérus des singes traités avaient des endomètres à évolution chronique sans changements de cellules déciduales dans le stroma. Les voies vaginales présentaient une kératinisation épithéliale modérée à importante. Les glandes mammaires étaient en phase dormante. Les glandes pituitaires des singes traités présentaient une réduction de cellules basophiles.

Les cycles ovulatoires normaux ont repris assez rapidement après l'arrêt du médicament. La peau sexuelle est devenue plus rouge, l'épithélium vaginal est devenu très kératinisé durant l'ovulation et du corps jaune s'est développé dans les ovaires. Le nombre et l'apparence des ovules étaient normaux, tout comme le taux d'atrésie. Les endomètres étaient proliférants ou sécrétoires.

La capacité de concevoir est aussi revenue. Le taux de conception dans le groupe traité se compare favorablement avec celui du groupe témoin. Les bébés des animaux traités étaient tous normaux à la naissance et les femelles se sont développées normalement.

En résumé, on a conclu à partir de ces études que l'administration continue de noréthindrone pendant des périodes d'un ou deux ans a supprimé l'ovulation sans effets permanents sur la fonction ovarienne et la fécondité des singes.

Toxicités orales chroniques chez les singes

Les études de toxicité orale chronique ont été menées avec 8 singes rhésus immatures – 4 mâles et 4 femelles. La noréthindrone a été administrée en quantités de 2,5 mg par kg chaque jour, cinq jours par semaine pendant 183 jours. On n'a trouvé aucun signe microscopique ou évident de toxicité du médicament dans les études de sang, dans les biopsies ou les autopsies. Tel que prévu, les mâles avaient une atrophie des testicules. Il y avait aussi des signes de stimulation hormonale de la peau sexuelle et des glandes mammaires pour les deux sexes et de la muqueuse utérine chez les femelles.

Études orales à long terme de la combinaison

A. Chiennes

Une combinaison de 50 mesures d'acétate de noréthindrone à une mesure d'éthinylœstradiol a été administrée oralement pendant 7 ans à des niveaux de dosage de 0,051, 0,51 et 1,275 mg/kg/jour (équivalent à 1, 10 et 25 fois le dosage humain) dans des cycles de 28 jours (21 jours d'administration du composé suivi de 7 jours de retrait du composé). Seize chiennes ont été choisies pour le groupe témoin et à chaque niveau de dosage.

Toutes les chiennes ont été observées chaque jour. Les poids corporels ont été enregistrés chaque semaine. Il y a eu des examens mammaires une fois par mois. Des examens ophtalmoscopiques (technique indirecte) ont été faits tous les six mois. Des études de coagulation ont eu lieu pour toutes les chiennes deux fois durant la période de contrôle, six fois durant la première année et semestriellement après cela. Des mesures des stéroïdes urinaires ont eu lieu une fois durant la période de contrôle et chaque année par la suite.

Une chienne du groupe témoin et 9 chiennes traitées sont mortes ou ont été sacrifiées in extremis durant l'étude. À la fin des 7 années d'étude, le nombre de chiennes survivantes dans chaque groupe était 15, 15, 14 et 10 au contrôle, à des niveaux de dosage de 0,051, 0,51 et 1,275 mg/kg/jour respectivement.

Une chienne à des niveaux de dosage de 0,051 et 0,51 mg/kg/jour et 2 chiennes à des niveaux de dosage de 1,275 mg/kg/jour ont subi une hystérectomie durant l'étude.

À la fin de 7 années d'étude, les nodules ont été palpés dans le tissu mammaire de 5 chiennes du groupe témoin, 5 chiennes à un niveau de dosage de 0,051 mg/kg/jour, 6 chiennes au niveau de 0,51 mg/kg/jour et 6 chiennes au niveau de 1,275 mg/kg/jour. Les nodules ont fréquemment disparu après des périodes de temps variables. Les nodules

ont rarement atteint ou dépassé 10 mm de diamètre et le comportement de ces nodules indiquait souvent leur nature kystique.

On a remarqué de l'alopecie plus fréquemment chez les chiennes traitées que chez les chiennes du groupe témoin. On a remarqué un écoulement vaginal rouge ou brun plus fréquent chez les chiennes du groupe témoin et celles à un niveau de dosage de 0,051 mg/kg/jour. On a rarement noté ce fait chez les chiennes à des niveaux de dosage de 0,51 et 1,275 mg/kg/jour après 18 mois d'étude.

Les chiennes traitées ont gagné plus de poids corporel que les chiennes du groupe témoin.

Il n'y a eu aucun signe de changement considéré comme lié au traitement dans le développement mammaire, le comportement ou les stéroïdes urinaires.

Les concentrations fibrinogènes étaient un peu plus élevées chez les chiennes traitées que chez celles du groupe témoin durant les 6^e et 7^e années de l'étude. Dans les études de coagulation, il n'y a pas eu d'autres changements inhabituels.

Les examens ophtalmologiques ont montré des changements oculaires chez plusieurs chiennes de chaque groupe. Aucune relation avec le composé n'a été relevée pour ces changements.

On a observé d'importantes lésions reliées au composé dont l'alopecie et un utérus kystique et/ou grossi chez un certain nombre de chiennes à leur mort. Les effets sur le poids des organes se limitaient à une augmentation des poids utérins des animaux dans la plupart des groupes expérimentaux.

Microscopiquement, les changements reliés au composé incluaient l'absence d'ovulation chez toutes les chiennes du groupe à dosage élevé et chez la plupart des chiennes dans le groupe à dose moyenne ainsi qu'une incidence accrue et grave d'hyperplasie endométriale kystique et d'adénomyose utérine chez les chiennes dans le groupe à dosage élevé.

L'apparition de tumeurs bénignes du vagin et de l'utérus de plusieurs chiennes dans le groupe à dose élevée était aussi considérée comme étant reliée au composé.

Il y a eu des nodules hyperplasiques et des tumeurs bénignes dans les glandes mammaires de chiennes des groupes témoin et traités, mais l'incidence au niveau plus élevé était un peu plus importante. Il n'y a eu aucune tumeur mammaire maligne chez les chiennes dans cette étude.

Singes

Une combinaison de 50 mesures d'acétate de noréthindrone pour une mesure d'éthinylœstradiol a été administrée oralement aux singes rhésus matures dans une étude à long terme pendant une période de 10 ans aux niveaux de dosage de 0,051, 0,51 et

2,55 mg/kg/jour (1, 10 et 50 fois la dose humaine). Le régime posologique comprenait des cycles consécutifs de 21 jours d'administration du composé suivi de 7 jours de retrait du composé. Seize singes ont été attitrés à chaque groupe de traitement; tandis que 16 autres animaux ont reçu seulement des aliments.

Les observations quotidiennes de santé générale n'ont présenté aucune preuve d'effets explicites du traitement avec le médicament ou de changements importants de comportement. Le pourcentage de gain de poids corporel chez les animaux survivants était comparable, même si les poids corporels des groupes traités étaient inférieurs à ceux des groupes témoins, à certains intervalles.

Il y a eu un écoulement vaginal rouge plus fréquent dans les groupes témoins et à faible dose et cela s'observait dans la phase de retrait des groupes de dose moyenne et élevée, reflétant l'action pharmacologique de l'association des médicaments. Aucune modification reliée au composé n'a été notée dans le développement mammaire ou la cytologie vaginale.

On a remarqué une granularité maculaire rétinienne avec et sans foyer de réflectivité modifiée tant chez les animaux du groupe témoin que ceux traités commençant à la 6e année. Bien que l'incidence et la gravité de ces modifications soient apparues plus importantes chez les animaux traités, aucune relation définitive avec le traitement subi par ces spécimens n'a été établie.

Un nombre total réduit de plaquettes et une augmentation de concentrations fibrinogènes ont été notés plus fréquemment pour les singes traités durant les 90 mois initiaux et les 48 mois d'étude, respectivement. Un animal a présenté occasionnellement une concentration de glucose postprandial élevée, mais il n'y a aucun lien apparent avec le traitement ou le dosage. Aucune modification reliée au composé n'a été observée dans les stéroïdes urinaires.

Des petits nodules étaient palpables dans ou près du tissu mammaire de cinq, quatre, trois et deux singes des groupes témoins, des groupes de dosage de 0,051, 0,51 et 2,55 mg/kg/jour, respectivement pendant au moins un examen. Des examens physiques détaillés ont aussi révélé une masse abdominale pour deux singes du groupe témoin, une légère déviation de la colonne vertébrale de deux animaux recevant une faible dose et une veine saphène pulsante pour un animal recevant une forte dose.

On a remarqué aucune lésion grave reliée au médicament chez des animaux qui sont morts, qui ont été sacrifiés *in extremis* durant l'étude ou qui ont été sacrifiés à la fin. Une cause fréquente de mort dans cette étude était une dilatation gastrique aiguë, ce qui se produit fréquemment chez les primates non humains. Les lésions observées à l'autopsie semblaient spontanées et non reliées à l'administration du composé.

Une réduction statistiquement importante ($p < 0,05$) dans le poids moyen absolu de l'utérus apparue au niveau de dose élevée était reliée au composé.

Microscopiquement, les lésions reliées au composé incluait l'atrophie utérine, une incidence un peu plus importante de muqueuse et de cellules inflammatoires dans le canal cervical ainsi que la dilatation des acini et des conduits dans les glandes mammaires des singes du groupe à dose élevée et elles étaient considérées comme liées à l'effet pharmacologique de la combinaison de tests.

Dans cette étude, on n'a observé aucun néoplasme relié au composé. On a trouvé une faible incidence d'ensemble de néoplasmes dans tous les organes et tissus examinés. On a noté 6 lésions microscopiques néoplastiques en tout durant toute l'étude : un adénome (origine du canal de Wirsung) pour un animal recevant une faible dose, un carcinome de la cellule de la granulosa (ovaire) pour un animal du groupe témoin à métastase du foie, du ganglion lymphatique et des poumons; et un liomyome (utérus) et 2 papillomes (peau) pour des animaux recevant une dose élevée. À l'exception de carcinomes de la granulosa, aucun autre néoplasme malin n'a été identifié.

RÉFÉRENCES

1. Bayer SR, DeCherney AH. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding. *JAMA* 1993; 269:1823.
2. Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* 1990; 76:552.
3. Brinton LA. Oral contraceptives and cervical neoplasia. *Contraception* 1991; 43:581.
4. Enzelsberger H, Metka M, et al. Influence of oral contraceptive use on bone density in climacteric women. *Maturitas* 1988; 9:375.
5. Fruzzetti F, Ricci C, Fioretti P. Haemostasis profile in smoking and nonsmoking women taking low-dose oral contraceptives. *Contraception* 1994; 49:579.
6. Gertsman BB, Piper JM, et al. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133:32.
7. Hannaford PC, Kay CR. Oral contraceptives and diabetes mellitus. *Br. Med J* 1989; 299:315.
8. Hazes JM, Dijkmans BA, et al. Reduction of the risk of rheumatoid arthritis among women who take oral contraceptives. *Arthritis Rheum* 1990; 33:173.
9. Knopp RH, LaRosa JC, Burkman RT. Contraception and dyslipidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1994.
10. Letterie GS, Chow GE. Effect of "missed" pills on oral contraceptive effectiveness. *Obstet Gynecol* 1992; 79:979.
11. Mattson RH, Cramer JA, et al. Use of oral contraceptives by women with epilepsy. *JAMA* 1986; 256:238.
12. Milsom E, Sundell G, Andersch B. The influence of different combined oral contraceptives on the prevalence and severity of dysmenorrhea. *Contraception* 1990; 42: 497.
13. Pritchard JA, Pritchard SA. Blood pressure response to estrogen-progestin oral contraceptives after pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129:733.
14. Romieu I, Willett WC, et al. Prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1313.

15. Rosenberg L, Palmer JR, et al. Oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1990; 131:1009.
16. Ross RK, Pike MC, et al. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br J Med* 1986; 293:359.
17. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Oral contraceptives and gallbladder disease. *Lancet* 1982; 2:957.
18. Rubin GL, Ory WH, Layde PM. Oral contraceptives and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 140:630.
19. Szoka PR, Edgren RA. Drug interactions with oral contraceptives: compilation and analysis of an adverse experience report database, *Fertil Steril* 1988; 49(Suppl):31S.
20. The Cancer and Steroid Hormone Study of the CDC and NICHD: Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 1987; 257:796.
21. The Cancer and Steroid Hormone Study of the CDC and NICHD: The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. *New Engl J Med* 1987; 316:650.
22. Thiery M, Vermeulen A, et al. Effects of a very low-estrogen oral contraceptive on clotting factors, carbohydrate metabolism and plasma lipids and lipoproteins. *Med Sci Res* 1987; 15(20): 1231.
23. Vessey MP, Smith MA, Yates D. Return of fertility after discontinuation of oral contraceptives; influence of age and parity. *Br J Fam Plann* 1986; 11:120.
24. Vessey MP, Villard-Mackintosh I, et al. Mortality among oral contraceptive users: 20 year follow up of women in a cohort study. *Br Med J* 1989; 299:1487.
25. Vessey MP, Villard-Mackintosh I, Painter R. Oral contraceptives and pregnancy in relation to peptic ulcer. *Contraception* 1992; 46:349.
26. Volpe A, Silferi M, et al. Contraception in older women. *Contraception* 1993; 47:229.
27. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Combined oral contraceptives and liver cancer. *Int J Cancer* 1989; 43:254.
28. WHO Task Force on Oral Contraceptives: Effects of hormonal contraceptives on milk volume and infant growth. *Contraception* 1984; 30:505.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Vous devez savoir qu'un livret d'information supplémentaire décrivant les avantages et les risques de prendre des pilules contraceptives (contraceptifs oraux) est disponible auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. Assurez-vous d'en obtenir une copie et de la lire attentivement avant de commencer à prendre ces pilules.

Au sujet de ce médicament

Les raisons d'utiliser ce médicament

Le MINESTRIN 1/20 est un contraceptif oral qui contient deux hormones sexuelles féminines (1,0 mg d'acétate de noréthindrone et 20 µg d'éthinylœstradiol). Ces pilules ont été prouvées très efficaces pour prévenir les grossesses lorsqu'elles sont prescrites par votre médecin. Le risque associé aux contraceptifs est normalement plus faible que celui associé à la grossesse, sauf pour les fumeuses de plus de 35 ans.

La pilule contraceptive ne convient pas à toutes les femmes. Chez un nombre restreint de femmes, il peut y avoir de graves effets secondaires. Votre médecin peut vous conseiller si vous avez un état qui peut présenter un risque pour votre santé. L'utilisation de pilules contraceptives doit toujours être supervisée par votre médecin.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas utiliser de pilules contraceptives si vous avez ou avez déjà eu l'une des conditions suivantes :

- Saignement vaginal inhabituel non encore diagnostiqué.
- Des caillots sanguins dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs.
- Une apoplexie, une crise cardiaque ou des douleurs thoraciques (angine de poitrine).
- Un cancer du sein ou des organes sexuels connu ou soupçonné.
- Une tumeur du foie associée à l'utilisation de la pilule ou à d'autres produits contenant de l'œstrogène.
- La jaunisse ou une maladie du foie si elle est encore présente.

Vous ne devez pas prendre la pilule si vous êtes enceinte ou si vous soupçonnez être enceinte.

Mises en garde et précautions

Si vous et votre médecin décidez que – pour vous – les avantages des pilules contraceptives dépassent les risques, vous devez être au courant de ce qui suit :

Mises en garde et précautions importantes

Quelle est l'information la plus importante à connaître pour moi au sujet du MINISTRIN 1/20 (une combinaison d'hormones œstrogène et progestatif)?

- La cigarette augmente le risque de graves effets secondaires cardiovasculaires et sur les vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient important pour les utilisatrices de pilules contraceptives de plus de 35 ans. Les femmes ne devraient pas fumer.
- Les pilules contraceptives NE PROTÈGENT PAS contre les maladies transmissibles sexuellement (MTS) y compris le SIDA/VIH. Pour vous protéger des MTS, il est préférable d'utiliser des condoms de latex COMBINÉS AVEC des contraceptifs oraux.

1. Prenez ces pilules seulement sur l'avis de votre médecin et en suivant attentivement toutes les directives. Vous devez prendre les pilules en suivant exactement l'ordonnance. Sinon, vous pourriez devenir enceinte.
2. Rendez visite à votre médecin trois mois au plus après l'examen initial. Ensuite, rendez visite à votre médecin au moins une fois par an.
3. Soyez vigilante et attentive pour la présence des symptômes et des signes suivants d'effets secondaires graves. Appelez votre médecin immédiatement dans les cas suivants :
 - vous éprouvez une douleur vive et localisée dans la poitrine, vous crachez du sang ou vous êtes soudainement essoufflé. Ces symptômes pourraient indiquer un caillot sanguin possible dans le poumon.
 - Une douleur dans le mollet. Ce symptôme pourrait indiquer un caillot sanguin possible dans la jambe.
 - Une douleur thoracique écrasante ou une lourdeur. Ce symptôme pourrait indiquer une crise cardiaque possible.
 - Forts maux de tête soudains ou aggravés ou vomissement, étourdissement ou évanouissement, changements dans votre vision ou de la parole, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe. Ces symptômes pourraient indiquer un accident vasculaire cérébral.
 - Une perte de vision soudaine complète ou partielle. Ces symptômes pourraient indiquer un caillot sanguin possible dans l'œil.
 - Une douleur intense ou présence de masses dans l'abdomen. Ces symptômes pourraient indiquer une tumeur possible au foie.
 - Une dépression profonde
 - un jaunissement de la peau (jaunisse)
 - Un gonflement anormal des extrémités

- Masses dans les seins. **DEMANDEZ À VOTRE MÉDECIN DES CONSEILS ET DES INDICATIONS POUR L'AUTOPALPATION RÉGULIÈRE DE VOS SEINS.**
4. Si vous soupçonnez être enceinte, ne prenez pas de pilules contraceptives. Elles n'interrompent pas votre grossesse.
 5. Vous aurez des règles lorsque vous cesserez de prendre les pilules contraceptives. Vous devriez retarder votre grossesse jusqu'à ce qu'une autre période menstruelle apparaisse dans les quatre à six semaines suivantes. Contactez votre médecin pour obtenir des recommandations sur des méthodes alternatives de contraception durant cette période.
 6. Votre médecin vous indiquera le moment approprié pour commencer à utiliser des pilules contraceptives après un accouchement, une fausse couche ou un avortement thérapeutique.
 7. Il est reconnu que les hormones des pilules contraceptives apparaissent dans le lait maternel. Ces hormones peuvent réduire la production de lait maternel. Si vous ne commencez pas à reprendre les pilules contraceptives avant le début de l'allaitement, la quantité et la qualité du lait maternel ne semblent pas être affectées. Il n'y a aucune preuve indiquant que les pilules contraceptives sont dangereuses pour l'enfant qui est allaité.
 8. Si vous devez subir une intervention chirurgicale **IMPORTANTE**, informez votre chirurgien du fait que vous prenez les pilules contraceptives.
 9. **Si vous consultez un autre médecin, informez-le du fait que vous prenez des pilules contraceptives.** Indiquez au médecin que vos pilules contraceptives sont MINISTRIN 1/20.
 10. **Informez votre médecin du fait que vous prenez ou si vous commencez à prendre tout autre médicament.** Ceci s'applique tant pour les médicaments sur ordonnance que pour les médicaments en vente libre. Ces médicaments peuvent changer l'efficacité et/ou le contrôle du cycle de vos pilules contraceptives. **Vous devrez peut-être utiliser une méthode complémentaire de contraception.**
 11. **VOUS N'AVEZ PAS BESOIN D'ARRÊTER DE PRENDRE LES PILULES CONTRACEPTIVES POUR UNE PÉRIODE DE REPOS.**

Dosage habituelle

COMMENT PRENDRE DES PILULES CONTRACEPTIVES

1. **LISEZ CE MODE D'EMPLOI**

- Avant de commencer à prendre vos pilules, et
- Chaque fois que vous ne savez pas ce que vous devez faire

2. **LISEZ L'EMBALLAGE DE VOS PILULES** pour savoir s'il contient 21 ou 28 pilules :

- **EMBALLAGE DE 21 PILULES** : 21 pilules actives (avec hormones) prises chaque jour pendant trois semaines, puis vous n'en prenez pas pendant une semaine.

ou

- **EMBALLAGE DE 28 PILULES** : 21 pilules actives (avec hormones) prises chaque jour pendant trois semaines, puis vous avez sept pilules de « rappel » (sans hormones) que vous prendrez ensuite pendant une semaine.

VÉRIFIEZ AUSSI : l'emballage pour les instructions indiquant 1) OÙ COMMENCER et 2) LE SENS POUR PRENDRE LES PILULES.

3. Vous pourriez choisir d'utiliser une seconde méthode de contraception (par ex. des condoms de latex et une mousse ou un gel spermicide) pour les sept premiers jours du premier cycle d'utilisation des pilules. Ceci fournira un complément si vous oubliez les pilules tandis que vous vous habituez à les prendre.

4. **Lors de tout traitement médical, assurez-vous d'indiquer à votre médecin que vous prenez des pilules contraceptives.**

5. **PLUSIEURS FEMMES ONT DES SAIGNEMENTS VAGINAUX LÉGERS OU ELLES PEUVENT AVOIR MAL À L'ESTOMAC DURANT LES TROIS PREMIERS MOIS QU'ELLES PRENNENT LA PILULE.** Si vous vous sentez malade, n'arrêtez pas de prendre la pilule. Le problème devrait cesser. Si ceci ne s'arrête pas, consultez votre médecin ou une clinique.

6. **SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE DES PILULES, CELA POURRAIT AUSSI PROVOQUER UN SAIGNEMENT VAGINAL LÉGER,** même si vous reprenez les pilules que vous avez oublié de prendre. Vous pourriez aussi avoir un peu mal à l'estomac les jours où vous prenez deux pilules pour reprendre celles que vous avez oublié de prendre.

7. **SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE UNE PILULE À QUELQUE MOMENT QUE CE SOIT, VOUS POUVEZ DEVENIR ENCEINTE. VOICI LES RISQUES DE GROSSESSE LES PLUS ÉLEVÉS :**

- Lorsque vous commencez une boîte en retard.

- Lorsque vous oubliez de prendre des pilules au début ou vers la fin de la boîte.
8. **ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR À PORTÉE DE MAIN :**
- **UN AUTRE TYPE DE CONTRACEPTIF** (tel que des condoms de latex et une mousse ou un gel spermicide) à utiliser comme complément si vous oubliez de prendre des pilules, et
 - **UNE BOÎTE COMPLÈTE, SUPPLÉMENTAIRE DE PILULES.**
9. **SI VOUS VOMISSEZ OU SI VOUS AVEZ LA DIARRHÉE, OU SI VOUS PRENEZ DES MÉDICAMENTS**, tels que des antibiotiques, vos pilules pourraient ne pas fonctionner aussi bien. Utilisez une méthode complémentaire, comme des condoms de latex et une mousse ou un gel spermicide, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou clinique.
10. **SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE, DEUX MOIS DE SUITE**, consultez votre médecin ou la clinique pour apprendre comment vous faciliter la prise des pilules ou comment utiliser une autre méthode de contraception.
11. **SI VOUS AVEZ D'AUTRES QUESTIONS AUXQUELLES VOUS NE TROUVEZ PAS LA RÉPONSE ICI, APPELEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.**

QUAND COMMENCER LA PREMIÈRE BOÎTE DE PILULES

ASSUREZ-VOUS DE LIRE CE MODE D'EMPLOI :

- Avant de commencer à prendre vos pilules, et
- Chaque fois que vous ne savez pas ce que vous devez faire

Décidez avec votre médecin ou la clinique du meilleur jour pour commencer à prendre votre première boîte de pilules. Vos pilules sont soit du type à 21 jours ou à 28 jours.

A. **SCHÉMA DE 21 JOURS**

Avec ce type de pilule contraceptive, vous avez 21 jours de pilules et sept jours d'arrêt. Vous ne pouvez pas arrêter la prise de pilules pendant plus de sept jours à la fois.

1. **LE PREMIER JOUR DE VOS RÈGLES (SAIGNEMENTS) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE.** Votre médecin peut vous indiquer de commencer à prendre les pilules le jour 1, le jour 5 ou le premier dimanche après le début de vos règles. Si vos règles commencent le dimanche, commencez le jour même.

Il est recommandé d'amorcer le traitement par MINESTRIN 1/20 (21) le jour 1.

- Étiquetez la boîte en choisissant la bande étiquette autocollante du jour approprié qui commence avec le jour 1 de votre période menstruelle (comptant le premier jour de l'écoulement menstruel comme jour 1). Placez la bande dans l'espace où vous voyez les mots « Place Day Label Here » (Placez l'étiquette de jour ici). Si vous étiquetez le distributeur compact avec le bon jour de la semaine, cela vous aidera à vous rappeler de prendre votre comprimé chaque jour.
- Le jour 1 de votre cycle menstruel, prenez votre premier comprimé commençant avec le premier comprimé de la rangée du haut (où vous voyez le mot « start » (« début »). Ce comprimé devrait correspondre au jour de la semaine où vous prenez votre premier comprimé. Pour retirer le comprimé, poussez-le par l'arrière du distributeur compact.
- Le lendemain, prenez le comprimé suivant de la rangée, en allant toujours de gauche à droite. Chaque nouvelle rangée commence toujours le même jour de la semaine.

2. Prenez une pilule à peu près à la même heure chaque jour pendant 21 jours; **PUIS N'EN PRENEZ PLUS PENDANT SEPT JOURS.** Le huitième jour, entamez une nouvelle boîte. Vous aurez probablement vos règles durant les sept jours d'arrêt de la pilule. (Ce saignement peut être plus léger et plus court que vos règles habituelles.) Prévoyez toujours un nouveau distributeur compact prêt à commencer pour chaque cycle (vous pouvez obtenir des recharges en donnant au pharmacien le numéro de l'ordonnance figurant sur l'étiquette).

B. SCHÉMA DE 28 JOURS

Avec ce type de pilule contraceptive, vous avez 21 jours de pilules avec hormones et sept pilules sans hormones.

1. LE PREMIER JOUR DE VOS RÈGLES (SAIGNEMENT) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE. Votre médecin peut vous indiquer de commencer à prendre les pilules le jour 1, le jour 5 ou le premier dimanche après le début de vos règles. Si vos règles commencent le dimanche, commencez le jour même.

Il est recommandé d'amorcer le traitement par MINISTRIN 1/20 (28) le jour 1.

- Étiquetez la boîte en choisissant la bande étiquette autocollante du jour approprié qui commence avec le jour 1 de votre période menstruelle (comptant le premier jour de l'écoulement menstruel comme jour 1). Placez la bande dans l'espace où vous voyez les mots « Place Day Label Here » (Placez l'étiquette de jour ici). Si vous étiquetez le distributeur compact bon jour de la semaine, cela vous aidera à vous rappeler de prendre votre comprimé chaque jour.

- Le jour 1 de votre cycle menstruel, prenez votre premier comprimé commençant avec le premier comprimé de la rangée du haut (où vous voyez le mot « start » (« début »). Ce comprimé devrait correspondre au jour de la semaine où prenez votre premier comprimé. Pour retirer le comprimé, poussez-le par l'arrière du distributeur compact.
- Le lendemain, prenez le comprimé suivant de la rangée, en allant toujours de gauche à droite. Chaque nouvelle rangée commence toujours le même jour de la semaine.

2. Prenez une pilule à peu près à la même heure chaque jour pendant 28 jours. Commencez une nouvelle boîte le lendemain, **SANS SAUTER DE JOURS POUR LES PILULES**. Vos règles devraient apparaître durant les sept derniers jours d'utilisation de cette boîte de pilules. Prévoyez toujours un nouveau distributeur compact prêt à commencer pour chaque nouveau cycle (vous pouvez obtenir des recharges en donnant au pharmacien le numéro de l'ordonnance figurant sur l'étiquette).

QUE FAIRE DURANT LE MOIS

1. **PRENDRE UNE PILULE À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE CHAQUE JOUR JUSQU'À CE QUE LA BOÎTE SOIT VIDE.**

- Essayez d'associer la prise de votre pilule à une activité régulière telle qu'un repas ou au coucher.
- Ne sautez pas de pilules même si vous avez un saignement entre les règles ou si vous avez l'estomac dérangé (nausée).
- Ne sautez pas de prise de pilule même si vous n'avez pas de relations sexuelles très souvent.

2. **QUAND VOUS TERMINEZ UNE BOÎTE :**

- **21 PILULES**

ATTENDEZ SEPT JOURS avant de commencer la boîte suivante. Vous aurez vos règles durant cette semaine.

- **28 PILULES**

Commencez la boîte suivante **LE LENDEMAIN**. Prenez une pilule chaque jour. N'attendez pas de jours entre les boîtes.

Dose oubliée

QUE DEVEZ-VOUS FAIRE SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE DES PILULES?

Le tableau suivant décrit les mesures à prendre si vous oubliez de prendre une pilule contraceptive ou plus lors d'un début au jour 1. Si vous n'utilisez pas un début au jour 1, consultez votre médecin ou la clinique.

DÉBUT LE JOUR 1
VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE 1 PILULE
Prenez-la dès que vous y pensez et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Ceci signifie que vous pourriez prendre 2 pilules en un seul jour.
VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE 2 PILULES DE SUITE
Les 2 premières semaines : <ol style="list-style-type: none">1. Prenez 2 pilules dès que vous y pensez et prenez-en 2 autres le lendemain.2. Prenez ensuite 1 pilule par jour jusqu'à ce que vous terminiez la boîte.3. Utilisez une méthode complémentaire de contraception si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours après avoir manqué les pilules. Troisième semaine : <ol style="list-style-type: none">1. Éliminez de manière sécuritaire le reste de la boîte de pilules et commencez une nouvelle boîte le jour même.2. Utilisez une méthode complémentaire de contraception si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours après avoir manqué les pilules.3. Vous n'aurez peut-être pas de règles pendant ce mois. SI VOUS SAUTEZ 2 MENSTRUATIONS DE SUITE, APPELEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.
SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE 3 PILULES OU PLUS DE SUITE
En tout temps pendant le cycle : <ol style="list-style-type: none">1. Éliminez de manière sécuritaire le reste de la boîte de pilules et commencez une nouvelle boîte le jour même.2. Utilisez une méthode complémentaire de contraception si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours après avoir manqué les pilules.3. Vous n'aurez peut-être pas de règles pendant ce mois. SI VOUS SAUTEZ 2 MENSTRUATIONS DE SUITE, APPELEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.

REMARQUE : BOÎTE DE 28 JOURS : si vous oubliez l'une des sept pilules de « rappel » (sans hormones) dans la semaine 4, éliminez de manière sécuritaire toutes les

pilules que vous avez oublié de prendre. Continuez à prendre une pilule chaque jour jusqu'à ce que la boîte soit vide. Vous n'avez pas besoin d'utiliser une méthode complémentaire.

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

- Une méthode complémentaire de contraception (tel que des condoms de latex et une mousse ou un gel spermicide) au cas où vous oubliez de prendre des pilules: et
- Une boîte supplémentaire complète de pilules.

SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE, DEUX MOIS DE SUITE, PARLEZ À VOTRE MÉDECIN OU À LA CLINIQUE. Discutez des moyens de rendre la prise de la pilule plus facile ou d'utiliser une autre méthode contraceptive.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Déclaration des effets indésirables soupçonnés

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

-
- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
 - Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
 - En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Warner Chilcott Canada Co. au : 1-800-521-8813.

Warner Chilcott Canada Co. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 18 juin 2012

LIVRET D'INFORMATION SUPPLÉMENTAIRE POUR LES PATIENTES CONSIDÉRANT L'UTILISATION DE CONTRACEPTIFS ORAUX (PILULES CONTRACEPTIVES)

**Lisez attentivement ce livret et discutez-en
avec votre médecin.**

Introduction

Ce livret vous donne de l'information pour un choix éclairé quant à l'utilisation de contraceptifs oraux. Les contraceptifs oraux sont aussi connus sous le nom de pilules contraceptives ou de « pilule ».

Vous devriez lire ce livret si vous envisagez d'utiliser une méthode contraceptive quelle qu'elle soit. Si vous avez décidé de prendre des pilules contraceptives, ce livret vous aidera à comprendre les risques et les avantages. Il vous offrira aussi de l'information sur l'utilisation des pilules contraceptives.

Lorsque les pilules contraceptives sont prises tel qu'indiqué, elles sont très efficaces pour prévenir les grossesses. Seule la stérilisation est plus efficace. La pilule est pratique et offre de nombreux avantages autres que le contrôle des naissances. La plupart des femmes ne développent pas d'effets secondaires désagréables et graves en utilisant les pilules contraceptives.

La pilule a d'importants avantages par rapport à d'autres méthodes de contraception. Elle présente aussi certains risques qu'aucune autre méthode ne présente. Votre médecin est la meilleure personne pour expliquer les conséquences de tout risque possible.

Vous pouvez aider votre médecin à prescrire les pilules contraceptives de manière aussi sécuritaire que possible. Parlez de vous à votre médecin, et soyez vigilante pour pouvoir remarquer très rapidement les signes de problèmes possibles.

Types de pilules contraceptives

Il y a deux types de pilules contraceptives :

1. La « pilule combinée » est le type le plus courant. Elle contient deux hormones sexuelles féminines – un œstrogène et un progestatif. Les quantités et les types d'œstrogènes et de progestatif varient d'une préparation à l'autre. La quantité d'œstrogènes est très importante. L'efficacité et certains dangers des pilules contraceptives sont surtout liés à la quantité d'œstrogènes.
2. La « mini-pilule » est le deuxième type. Elle contient seulement une hormone sexuelle féminine, un progestatif.

Comment fonctionnent les pilules contraceptives

Les pilules contraceptives fonctionnent de deux manières :

1. Elles empêchent la production mensuelle d'un ovule par les ovaires.
2. Elles changent le mucus produit par le col. Ceci ralentit le déplacement du sperme dans le mucus et dans l'utérus (ventre).

Efficacité des pilules contraceptives

Les pilules contraceptives combinées sont efficaces à plus de 99 pour cent pour la prévention des grossesses lorsque :

- Vous **PRENEZ la pilule TEL QU'INDIQUÉ**, et
- La quantité d'œstrogènes est de 20 microgrammes ou plus.

Un taux d'efficacité de 99 pour cent signifie que si 100 femmes utilisent des pilules contraceptives pendant une année, une femme du groupe deviendrait enceinte.

La mini-pilule (progestatif seulement) est un peu moins efficace que les pilules contraceptives combinées.

D'autres moyens de prévenir les grossesses

D'autres méthodes de contraception sont disponibles pour vous. Elles sont normalement moins efficaces que les pilules contraceptives. D'autres méthodes contraceptives, utilisées correctement, sont assez efficaces pour de nombreuses femmes.

Le tableau suivant décrit les taux de grossesse rapportés pour diverses formes de contraception, y compris aucune méthode contraceptive. Les taux rapportés représentent le nombre de femmes d'un groupe de 100 femmes qui deviendraient enceintes dans une année.

Les taux de grossesse rapportées par 100 femmes par an

Pilule combinée	moins de 1 à 2
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Condom avec mousse ou gel spermicide	1 à 6
Mini-pilule	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec mousse ou gel spermicide	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Capot cervical avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique (rythme), tous les types	2 à 20

Aucun contraceptif

60 à 85

Les taux de grossesse varient beaucoup parce que les personnes sont différentes en termes d'utilisation régulière et attentive de chaque méthode. (Cela ne s'applique pas aux DIU puisqu'ils sont implantés dans l'utérus.) Les utilisateurs réguliers peuvent atteindre des taux de grossesse inférieurs. D'autres peuvent s'attendre à des taux de grossesse qui se situent plus aux plages médianes.

L'utilisation efficace de méthodes contraceptives autres que les pilules contraceptives et les DIU exige plus d'efforts qu'une prise de pilule quotidienne. C'est une méthode que de nombreux couples utilisent avec succès.

Qui ne devrait pas utiliser les pilules contraceptives

Vous ne devez pas utiliser de pilules contraceptives si vous avez ou avez déjà eu l'une des conditions suivantes :

- Saignement vaginal inhabituel non encore diagnostiqué.
- Des caillots sanguins dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs.
- Un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque ou des douleurs thoraciques (angine de poitrine).
- Un cancer du sein ou des organes sexuels connu ou soupçonné.
- Une tumeur du foie associée à l'utilisation de la pilule ou à d'autres produits contenant de l'œstrogène.
- La jaunisse ou une maladie du foie si elle est encore présente.

Vous ne devez pas prendre la pilule si vous êtes enceinte ou si vous soupçonnez être enceinte.

Il y a aussi des conditions que votre médecin devrait surveiller étroitement ou qui mèneraient à ce que votre médecin recommande une méthode de contraception autre que des pilules contraceptives :

- Maladies du sein
 1. D'importants antécédents de cancer du sein dans la famille
 2. Des problèmes du sein incluant des douleurs, des écoulements des mamelons, des épaisissements ou des masses. Dans certains cas, vous pouvez tirer profit de la pilule, tandis que dans d'autres cas, il y a des effets secondaires
- Diabète
- Hypertension
- Niveaux anormaux de lipides dans le sang (niveaux élevés de cholestérol ou de triglycérides)
- Tabagisme
- Migraines
- Insuffisance cardiaque ou rénale

- Épilepsie
- Dépression
- Tumeurs fibrogéniques de l'utérus
- Maladie vésiculaire ou pancréatique
- Intervention chirurgicale à venir
- Antécédents de jaunisse ou d'autre maladie du foie

Vous devriez informer votre médecin de tout antécédent familial de caillots sanguins, de crises cardiaques ou d'accident vasculaire cérébral.

Les risques associés aux pilules contraceptives

1. Les problèmes circulatoires (y compris les caillots sanguins dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)

- Les caillots sanguins sont l'effet secondaire courant associé aux pilules contraceptives le plus grave. Les caillots peuvent apparaître dans de nombreux endroits du corps.
- Un caillot au cerveau peut mener à un accident vasculaire cérébral.
- Un caillot dans un vaisseau sanguin du cœur peut mener à une crise cardiaque.
- Un caillot dans les jambes et le bassin peut se détacher et se rendre aux poumons menant à une embolie pulmonaire.
- Un caillot dans un vaisseau sanguin menant à un bras ou à une jambe peut entraîner des problèmes ou la perte d'un membre.

L'une ou l'autre de ces conditions peut mener à la mort ou à un handicap. Les caillots apparaissent rarement dans les vaisseaux sanguins de l'œil, menant à la cécité ou à une vision entravée.

Les femmes qui utilisent des pilules contraceptives ont un taux plus élevé de caillots sanguins. Le risque de caillot semble augmenter avec l'augmentation des doses d'œstrogènes. **Il est donc important d'utiliser un dosage d'œstrogènes aussi faible que possible.**

La cigarette augmente le risque de graves effets secondaires cardiovasculaires et sur les vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient important pour les utilisatrices de pilules contraceptives de plus de 35 ans. Les femmes ne devraient pas fumer.

2. Cancer du sein

Les facteurs de risque les plus importants pour le développement du cancer du sein sont des antécédents familiaux marqués (mère ou sœur) et un âge avancé.

D'autres facteurs de risque établis incluent l'obésité, ne jamais avoir eu d'enfants et un âge avancé pour la première grossesse à terme.

Certaines femmes qui utilisent des pilules contraceptives peuvent encourir un risque accru de développement de cancer du sein avant la ménopause qui apparaît vers 50 ans. Ces femmes peuvent être des utilisatrices à long terme de pilules contraceptives (plus de huit ans) ou des femmes qui commencent jeunes à utiliser des pilules contraceptives. Pour quelques femmes, l'utilisation des pilules contraceptives peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Un diagnostic précoce peut toutefois réduire l'effet du cancer du sein sur l'espérance de vie d'une femme. Les risques possibles associés aux pilules contraceptives semblent toutefois assez faibles.

Les femmes qui souffrent des conditions suivantes devraient subir un examen médical chaque année peu importe la méthode contraceptive utilisée :

- Antécédents importants de cancer du sein dans la famille
- Nodules au niveau des seins ou un épaississement
- Écoulement des mamelons

3. **Dangers pour l'enfant en développement si les pilules contraceptives sont utilisées durant la grossesse**

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre de pilules contraceptives.

Il n'y a aucune preuve indiquant que l'utilisation de contraceptifs immédiatement avant une grossesse affectera négativement le développement d'un enfant. Lorsqu'une femme cesse de prendre des pilules contraceptives pour devenir enceinte, son médecin pourrait toutefois recommander une méthode de contraception différente jusqu'à ce qu'elle ait des règles sans aide. De cette manière, il sera possible d'établir la date du début de la grossesse avec plus d'exactitude.

4. **Maladie vésiculaire et tumeurs au foie**

Les utilisatrices de pilules contraceptives courent un risque plus important de développer des maladies vésiculaires exigeant une intervention chirurgicale au cours de la première année d'utilisation. Après quatre ou cinq ans d'utilisation, les risques peuvent doubler.

L'utilisation à court et à long terme des pilules contraceptives a aussi été reliée à la croissance de tumeurs au foie. De telles tumeurs sont **EXTRÊMEMENT** rares.

5. **Autres effets secondaires des pilules contraceptives**

Certaines utilisatrices de pilules contraceptives ont des effets secondaires désagréables. Ces effets secondaires sont temporaires et ne sont pas dangereux pour la santé.

Il pourrait y avoir un endolorissement des seins, de la nausée et des vomissements. Certaines utilisatrices connaissent aussi un gain ou une perte de poids. De nombreux effets secondaires de ce genre apparaissent avec un dosage élevé de pilules contraceptives combinées. Ces effets secondaires sont moins courants avec les pilules à faible dosage prescrites aujourd'hui.

Il pourrait y avoir des saignements vaginaux imprévus ou de légers saignements et des changements de périodes de règles. Ces effets secondaires disparaissent normalement après les premiers cycles. Ils **NE sont PAS** une indication de cesser de les prendre. À moins que vous ne rencontriez plus de complications importantes, vous ne devez prendre la décision d'arrêter ou de changer de marque de pilule qu'après trois mois consécutifs d'utilisation. À l'occasion, certaines utilisatrices développent de l'hypertension qui pourrait exiger qu'elles cessent d'utiliser les pilules contraceptives.

Les autres effets secondaires peuvent inclure :

- Croissance de tumeurs fibrogéniques de l'utérus préexistantes
- Dépression
- Problèmes de foie avec jaunisse (jaunissement de la peau)
- Augmentation ou réduction de la croissance des cheveux, de la pulsion sexuelle et de l'appétit
- Pigmentation de la peau
- Maux de tête
- Éruption cutanée
- Infections vaginales

Il arrive rarement que certaines femmes soient obligées de changer de lentilles de contact ou d'arrêter d'en porter.

Les règles peuvent être retardées après l'arrêt des pilules contraceptives. Il n'y a aucune preuve indiquant que la pilule mène à une réduction de la fécondité. Comme cela est mentionné, il est prudent de retarder le début d'une grossesse pour une période menstruelle après arrêt des pilules contraceptives.

Les avantages non contraceptifs des pilules contraceptives

Plusieurs avantages de santé ont été reliés à l'utilisation de pilules contraceptives.

- Les pilules contraceptives à œstrogènes et progestatifs combinés réduisent les cas de cancer de l'utérus et des ovaires.
- Les pilules contraceptives réduisent la probabilité de développer une maladie bénigne au niveau des seins (non cancéreuse) ou des kystes de l'ovaire.
- Les utilisatrices de pilules contraceptives ont moins de perte de sang menstruel et ont plus de cycles plus réguliers. Le risque de développement d'anémie ferriprive est donc réduit.
- Il pourrait y avoir une réduction des règles douloureuses et du syndrome prémenstruel (SPM).
- L'acné, la croissance excessive des poils et les problèmes d'hormones masculines peuvent s'améliorer.

Les pilules contraceptives NE PROTÈGENT PAS contre les maladies transmissibles sexuellement (MTS) y compris le SIDA/VIH. Pour vous protéger des MTS, il est préférable d'utiliser des condoms de latex COMBINÉS AVEC des contraceptifs oraux.

Examen périodique

Un historique médical et familial complet est nécessaire avant toute prescription de pilules contraceptives. Un examen médical doit inclure une prise de tension artérielle et l'examen des seins, de l'abdomen, des organes pelviens et des membres.

Vous devriez rendre une deuxième visite à votre médecin trois mois au plus après le début de la prise de pilules contraceptives. Durant cette visite, tous les effets secondaires devraient être évalués et votre tension artérielle devrait aussi être vérifiée. Il est ensuite recommandé de subir un examen annuel semblable à celui de la première visite. Vous devriez aussi subir un test de Papanicolaou avant de commencer à prendre les pilules contraceptives et ensuite aux intervalles recommandés par votre médecin.

Si vous décidez de prendre des pilules contraceptives

Si vous et votre médecin décidez que – pour vous – les avantages des pilules contraceptives dépassent les risques, vous devez être au courant de ce qui suit :

1. La cigarette augmente le risque de graves effets secondaires cardiovasculaires et sur les vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient important pour les utilisatrices de pilules contraceptives de plus de 35 ans. Les femmes ne devraient pas fumer.

2. Prenez ces pilules seulement sur l'avis de votre médecin et en suivant attentivement toutes les directives. Vous devez prendre les pilules en suivant exactement l'ordonnance. Sinon vous pourriez devenir enceinte.

3. Rendez visite à votre médecin trois mois au plus après l'examen initial. Ensuite, rendez visite à votre médecin au moins une fois par an.

4. Soyez vigilante et attentive pour la présence des symptômes et des signes suivants d'effets secondaires graves. Appelez votre médecin immédiatement dans les cas suivants :

- vous éprouvez une douleur vive et localisée dans la poitrine, vous crachez du sang ou vous êtes soudainement essoufflé. Ces symptômes pourraient indiquer un caillot sanguin possible dans le poumon.
- Une douleur dans le mollet. Ce symptôme pourrait indiquer un caillot sanguin possible dans la jambe.
- Une douleur thoracique écrasante ou une lourdeur. Ce symptôme pourrait indiquer une crise cardiaque possible.
- Forts maux de tête soudains ou aggravés ou vomissement, étourdissement ou évanouissement, changements dans votre vision ou de la parole, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe. Ces symptômes pourraient indiquer un accident vasculaire cérébral.
- Une perte de vision soudaine complète ou partielle. Ces symptômes pourraient indiquer un caillot sanguin possible dans l'œil.
- Une douleur intense ou présence de masses dans l'abdomen. Ces symptômes pourraient indiquer une tumeur possible au foie.
- Une dépression profonde
- un jaunissement de la peau (jaunisse)
- Un gonflement anormal des extrémités
- Masses dans les seins. **DEMANDEZ À VOTRE MÉDECIN DES CONSEILS ET DES INDICATIONS POUR L'AUTOPALPATION RÉGULIÈRE DE VOS SEINS.**

5. Si vous soupçonnez être enceinte, ne prenez pas de pilules contraceptives. Elles n'interrompent pas votre grossesse.

6. Vous aurez des règles lorsque vous cesserez de prendre les pilules contraceptives. Vous devriez retarder votre grossesse jusqu'à ce qu'une autre période menstruelle apparaisse dans les quatre à six semaines suivantes. Contactez votre médecin pour obtenir des recommandations sur des méthodes alternatives de contraception durant cette période.

7. Votre médecin vous indiquera le moment approprié pour commencer à utiliser des pilules contraceptives après un accouchement, une fausse couche ou un avortement thérapeutique.

8. Il est reconnu que les hormones des pilules contraceptives apparaissent dans le lait maternel. Ces hormones peuvent réduire la production de lait maternel. Si vous ne commencez pas à reprendre les pilules contraceptives avant le début de l'allaitement, la quantité et la qualité du lait maternel ne semblent pas être affectées. Il n'y a aucune preuve indiquant que les pilules contraceptives sont dangereuses pour l'enfant qui est allaité.

9. Si vous devez subir une intervention chirurgicale **IMPORTANTE**, informez votre chirurgien du fait que vous prenez les pilules contraceptives.

10. **Si vous consultez un autre médecin, informez-le du fait que vous prenez des pilules contraceptives.** Indiquez au médecin que vos pilules contraceptives sont MINISTRIN 1/20.

11. Informez votre médecin du fait que vous prenez ou si vous commencez à prendre tout autre médicament. Ceci s'applique tant pour les médicaments sur ordonnance que pour les médicaments en vente libre. Ces médicaments peuvent changer l'efficacité et/ou le contrôle du cycle de vos pilules contraceptives. **Vous devrez peut-être utiliser une méthode complémentaire de contraception.**

12. VOUS N'AVEZ PAS BESOIN D'ARRÊTER DE PRENDRE LES PILULES CONTRACEPTIVES POUR UNE PÉRIODE DE REPOS.

13. Les pilules contraceptives NE PROTÈGENT PAS contre les maladies transmissibles sexuellement (MTS) y compris le SIDA/VIH. Pour vous protéger des MTS, il est préférable d'utiliser des condoms de latex COMBINÉS AVEC des contraceptifs oraux.

COMMENT PRENDRE DES PILULES CONTRACEPTIVES

1. **LISEZ CE MODE D'EMPLOI**

- Avant de commencer à prendre vos pilules, et
- Chaque fois que vous ne savez pas ce que vous devez faire

2. **LISEZ L'EMBALLAGE DE VOS PILULES** pour voir s'il contient 21 ou 28 pilules.

- **EMBALLAGE DE 21 PILULES** : 21 pilules actives (avec hormones) prises chaque jour pendant trois semaines, puis vous n'en prenez pas pendant une semaine
ou
- **EMBALLAGE DE 28 PILULES** : 21 pilules actives (avec hormones) prises chaque jour pendant trois semaines, puis sept pilules de « rappel » (sans hormones) que vous prendrez ensuite pendant une semaine.

VÉRIFIEZ AUSSI : l'emballage pour les instructions indiquant 1) OÙ COMMENCER et 2) LE SENS DANS LEQUEL PRENDRE LES PILULES.

3. Vous pourriez choisir d'utiliser une seconde méthode de contraception (par ex. des condoms de latex et une mousse ou un gel spermicide) pour les sept premiers jours du premier cycle d'utilisation des pilules. Ceci fournira un complément si vous oubliez les pilules tandis que vous vous habituez à les prendre.

4. Lors de tout traitement médical, assurez-vous d'indiquer à votre médecin que vous prenez des pilules contraceptives.

5. PLUSIEURS FEMMES ONT DES SAIGNEMENTS VAGINAUX LÉGERS OU ELLES PEUVENT AVOIR MAL À L'ESTOMAC DURANT LES TROIS PREMIERS MOIS QU'ELLES PRENNENT LA PILULE. Si vous vous sentez malade, n'arrêtez pas de prendre la pilule. Le problème devrait cesser. Si ceci ne s'arrête pas, consultez votre médecin ou une clinique.

6. SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE DES PILULES CELA POURRAIT AUSSI PROVOQUER UN SAIGNEMENT VAGINAL LÉGER, même si vous reprenez les pilules que vous avez oublié de prendre. Vous pourriez aussi avoir un peu mal à l'estomac les jours où vous prenez deux pilules pour reprendre celles que vous avez oubliées.

7. SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE DES PILULES À QUELQUE MOMENT QUE CE SOIT, VOUS POUVEZ DEVENIR ENCEINTE. VOICI LES RISQUES DE GROSSESSE LES PLUS ÉLEVÉS :

- Lorsque vous commencez une boîte en retard.

- Lorsque vous oubliez de prendre des pilules au début ou à la fin de la boîte.

8. ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR À PORTÉE DE MAIN :

- **UN AUTRE MOYEN DE CONTRACEPTION** (tel que des condoms de latex et une mousse ou un gel spermicide) à utiliser comme complément si vous oubliez de prendre des pilules, et
- **UNE BOÎTE COMPLÈTE, SUPPLÉMENTAIRE DE PILULES**

9. SI VOUS VOMISSEZ OU SI VOUS AVEZ LA DIARRHÉE, OU SI VOUS PRENEZ DES MÉDICAMENTS, tels que des antibiotiques, vos pilules pourraient ne pas fonctionner aussi bien. Utilisez une méthode complémentaire, comme des condoms de latex et une mousse ou un gel spermicide, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou votre clinique.

10. SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE, DEUX MOIS DE SUITE, parlez à votre médecin ou à la clinique pour apprendre comment vous faciliter la prise des pilules ou comment utiliser une autre méthode de contraception.

11. SI VOUS AVEZ D'AUTRES QUESTIONS AUXQUELLES VOUS NE TROUVEZ PAS LA RÉPONSE ICI, APPELEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.

QUAND COMMENCER LA PREMIÈRE BOÎTE DE PILULES

ASSUREZ-VOUS DE LIRE CE MODE D'EMPLOI :

- Avant de commencer à prendre vos pilules, et
- Chaque fois que vous ne savez pas ce que vous devez faire

Décidez avec votre médecin ou la clinique du meilleur jour pour commencer à prendre votre première boîte de pilules. Vos pilules sont soit du type à 21 jours ou à 28 jours.

A. SCHÉMA DE 21 JOURS

Avec ce type de pilule contraceptive, vous avez 21 jours de pilules et sept jours d'arrêt. Vous ne pouvez pas arrêter la prise de pilules pendant plus de sept jours à la fois.

- 1. LE PREMIER JOUR DE VOS RÈGLES (SAIGNEMENTS) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE.** Votre médecin peut vous indiquer de commencer à prendre les pilules le jour 1, le jour 5 ou le premier dimanche

après le début de vos règles. Si vos règles commencent le dimanche, commencez le jour même.

Il est recommandé d'amorcer le traitement par MINESTRIN 1/20 (21) le jour 1.

- Étiquetez la boîte en choisissant la bande étiquette autocollante du jour approprié qui commence avec le jour 1 de votre période menstruelle (comptant le premier jour de l'écoulement menstruel comme jour 1). Placez la bande dans l'espace où vous voyez les mots « Place Day Label Here » (Placez l'étiquette de jour ici). Si vous étiquetez le distributeur compact avec le bon jour de la semaine, cela vous aidera à vous rappeler de prendre votre comprimé chaque jour.
- Le jour 1 de votre cycle menstruel, prenez votre premier comprimé commençant avec le premier comprimé de la rangée du haut (où vous voyez le mot « start » (« début »). Ce comprimé devrait correspondre au jour de la semaine où vous prenez votre premier comprimé. Pour retirer le comprimé, poussez-le par l'arrière du distributeur compact.
- Le lendemain, prenez le comprimé suivant de la rangée, en allant toujours de gauche à droite. Chaque nouvelle rangée commence toujours le même jour de la semaine.

2. Prenez une pilule à peu près à la même heure chaque jour pendant 21 jours; **PUIS N'EN PRENEZ PLUS PENDANT SEPT JOURS.** Le huitième jour, entamez une nouvelle boîte. Vous aurez probablement vos règles durant les sept jours d'arrêt de la pilule. (Ce saignement peut être plus léger et plus court que vos règles habituelles.) Prévoyez toujours un nouveau distributeur compact prêt à commencer pour chaque cycle (vous pouvez obtenir des recharges en donnant au pharmacien le numéro de l'ordonnance figurant sur l'étiquette).

B. SCHÉMA DE 28 JOURS

Avec ce type de pilule contraceptive, vous avez 21 jours de pilules avec hormones et sept pilules sans hormones.

1. LE PREMIER JOUR DE VOS RÈGLES (SAIGNEMENT) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE. Votre médecin peut vous indiquer de commencer à prendre les pilules le jour 1, le jour 5 ou le premier dimanche après le début de vos règles. Si vos règles commencent le dimanche, commencez le jour même.

Il est recommandé d'amorcer le traitement par MINESTRIN 1/20 (28) le jour 1.

- Étiquetez la boîte en choisissant la bande étiquette autocollante du jour approprié qui commence avec le jour 1 de votre période menstruelle (comptant le premier jour de l'écoulement menstruel comme jour 1). Placez la bande dans l'espace où vous voyez les mots « Place Day Label Here » (Placez l'étiquette de jour ici). Si vous étiquetez le distributeur compact bon jour de la semaine, cela vous aidera à vous rappeler de prendre votre comprimé chaque jour.
- Le jour 1 de votre cycle menstruel, prenez votre premier comprimé commençant avec le premier comprimé de la rangée du haut (où vous voyez le mot « start » (« début »). Ce comprimé devrait correspondre au jour de la semaine où prenez votre premier comprimé. Pour retirer le comprimé, poussez-le par l'arrière du distributeur compact.
- Le lendemain, prenez le comprimé suivant de la rangée, en allant toujours de gauche à droite. Chaque nouvelle rangée commence toujours le même jour de la semaine.

2. Prenez une pilule à peu près à la même heure chaque jour pendant 28 jours. Commencez une nouvelle boîte le lendemain, **SANS SAUTER DE JOURS POUR LES PILULES**. Vos règles devraient apparaître durant les sept derniers jours d'utilisation de cette boîte de pilules. Prévoyez toujours un nouveau distributeur compact prêt à commencer pour chaque nouveau cycle (vous pouvez obtenir des recharges en donnant au pharmacien le numéro de l'ordonnance figurant sur l'étiquette).

QUE FAIRE DURANT LE MOIS

1. **PRENDRE UNE PILULE À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE CHAQUE JOUR JUSQU'À CE QUE LA BOÎTE SOIT VIDE.**
 - Essayez d'associer la prise de votre pilule à une activité régulière telle qu'un repas ou au coucher.
 - Ne sautez pas de pilules même si vous avez un saignement entre les règles ou si vous avez l'estomac dérangé (nausée).
 - Ne sautez pas de prise de pilule même si vous n'avez pas de relations sexuelles très souvent.
2. **QUAND VOUS TERMINEZ UNE BOÎTE :**
 - **21 PILULES**

ATTENDEZ SEPT JOURS avant de commencer la boîte suivante. Vous aurez vos règles durant cette semaine.

- **28 PILULES**

Commencez la boîte suivante **LE LENDEMAIN**. Prenez une pilule chaque jour. N'attendez pas de jours entre les boîtes.

QUE DEVEZ-VOUS FAIRE SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE DES PILULES?

Le tableau suivant décrit les mesures à prendre si vous oubliez de prendre une pilule contraceptive ou plus lors d'un début au jour 1. Si vous n'utilisez pas un début au jour 1, consultez votre médecin ou la clinique.

DÉBUT LE JOUR 1
VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE 1 PILULE
Prenez-la dès que vous y pensez et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Ceci signifie que vous pourriez prendre 2 pilules en un seul jour.
VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE 2 PILULES DE SUITE
Les 2 premières semaines : <ol style="list-style-type: none">1. Prenez 2 pilules dès que vous y pensez et prenez-en 2 autres le lendemain.2. Prenez ensuite 1 pilule par jour jusqu'à ce que vous terminiez la boîte.3. Utilisez une méthode complémentaire de contraception si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours après avoir manqué les pilules. Troisième semaine : <ol style="list-style-type: none">4. Éliminez de manière sécuritaire le reste de la boîte de pilules et commencez une nouvelle boîte le jour même.5. Utilisez une méthode complémentaire de contraception si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours après avoir manqué les pilules.6. Vous n'aurez peut-être pas de règles pendant ce mois. SI VOUS SAUTEZ 2 MENSTRUATIONS DE SUITE, APPELEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.
SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE 3 PILULES OU PLUS DE SUITE
En tout temps pendant le cycle : <ol style="list-style-type: none">1. Éliminez de manière sécuritaire le reste de la boîte de pilules et commencez une nouvelle boîte le jour même.

2. Utilisez une méthode complémentaire de contraception si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours après avoir manqué les pilules.
3. Vous n'aurez peut-être pas de règles pendant ce mois.

SI VOUS SAUTEZ 2 MENSTRUATIONS DE SUITE, APPELEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.

REMARQUE : BOÎTE DE 28 JOURS : si vous oubliez l'une des sept pilules de « rappel » (sans hormones) dans la semaine 4, éliminez de manière sécuritaire toutes les pilules que vous avez oublié de prendre. Continuez à prendre une pilule chaque jour jusqu'à ce que la boîte soit vide. Vous n'avez pas besoin d'utiliser une méthode complémentaire.

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

- Une méthode complémentaire de contraception (tel que des condoms de latex et une mousse ou un gel spermicide) au cas où vous oubliez de prendre des pilules: et
- Une boîte supplémentaire complète de pilules.

SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE, DEUX MOIS DE SUITE, PARLEZ À VOTRE MÉDECIN OU À LA CLINIQUE. Discutez des moyens de rendre la prise de la pilule plus facile ou d'utiliser une autre méthode contraceptive.