

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrEVRA\***

6,0 mg de norelgestromine et 0,60 mg d'éthinylestradiol

Système transdermique

Contraceptif hormonal

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

Janssen-Ortho Inc.  
19 Green Belt Drive  
Toronto, Ontario  
M3C 1L9

[www.janssen-ortho.com](http://www.janssen-ortho.com)

Date de préparation :  
8 août 2002

Date de révision :  
4 mai 2007

Numéro de contrôle de la présentation : 112523

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

© 2007 JANSSEN-ORTHO Inc.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	30
SURDOSAGE .....	35
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	36
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	44
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	45
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	45
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>46</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	46
ESSAIS CLINIQUES .....	48
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	49
TOXICOLOGIE .....	52
RÉFÉRENCES .....	61
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>65</b>

## PrEVRA\*

6,0 mg de norelgestromine et 0,60 mg d'éthinylestradiol

Système transdermique

Contraceptif hormonal

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Transdermique	Chaque système transdermique renferme 6,0 mg de norelgestromine (NGMN) et 0,60 mg d'éthinylestradiol (EE)	Aucun  <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section <b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b>.</i>

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le système transdermique EVRA (norelgestromine et éthinylestradiol) est indiqué pour la prévention de la grossesse.

Le profil pharmacocinétique du système transdermique EVRA diffère de celui d'un contraceptif oral. La portée clinique des profils pharmacocinétiques différents de l'administration transdermique et de l'administration orale est inconnue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités, Comparaison des contraceptifs oraux et transdermiques et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique, Comparaison des contraceptifs oraux et transdermiques**).

#### CONTRE-INDICATIONS

Le système transdermique EVRA (norelgestromine et éthinylestradiol) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Épisode actuel ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thrombo-emboliques.
- Épisode actuel ou antécédents d'affections cérébrovasculaires.

- Épisode actuel ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie.
- Cardiopathie valvulaire avec complications.
- Affection hépatique active, ou épisode actuel ou antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes.
- Cancer du sein connu ou soupçonné.
- Cancer de l'endomètre ou autre néoplasie œstrogéno-dépendante connue ou soupçonnée.
- Saignement vaginal anormal d'étiologie inconnue.
- Ictère stéroïdo-dépendant, ictère cholestatique, antécédents d'ictère lors d'une grossesse.
- Toute lésion oculaire provenant d'une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue, ou une anomalie du champ visuel.
- Grossesse établie ou soupçonnée.
- Épisodes actuels ou antécédents de migraine avec aura focale.
- Présence de facteurs de risque graves ou multiples de thrombose veineuse ou artérielle tels que :
  - hypertension grave (valeurs persistantes de  $\geq 160/100$  mm Hg)
  - prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que la mutation Leiden du facteur V et la résistance à la protéine C activée (PCA), une carence en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S, une hyperhomocystéinémie (p. ex. due aux mutations MTHFR C677T ou A1298), une mutation G20210A du gène de la prothrombine, ou des anticorps antiphospholipides (anticardioline, anticoagulant lupique)
  - dyslipoprotéinémie grave
  - forte consommation de tabac (> 15 cigarettes par jour) et âge > 35 ans
  - diabète sucré avec atteinte vasculaire.
- Chirurgie majeure associée à un risque accru de thrombo-embolie postopératoire
- Immobilisation prolongée
- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de sa formulation ou à un composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter : ***Monographie de produit, PARTIE I : FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.***

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

On a évalué le risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) chez des utilisatrices du timbre ORTHO EVRA (la préparation d'EVRA commercialisée aux États-Unis) et chez des utilisatrices de contraceptifs oraux renfermant du norgestimate et 35 µg d'éthinylestradiol dans le cadre de deux études épidémiologiques avec cas-témoins intra-cohorte qui ont été menées chez des femmes âgées de 15 à 44 ans. Lors de l'une de ces études, on a observé un risque accru de TEV chez les utilisatrices prenant couramment ORTHO EVRA par rapport aux utilisatrices prenant couramment des contraceptifs oraux (rapport de cotes 2,42 [IC à 95 % de 1,07 à 5,46])<sup>44</sup>. Dans l'autre étude, on n'a observé aucune augmentation du risque de TEV chez les utilisatrices prenant couramment ORTHO EVRA (rapport de cotes 0,9 [IC à 95 % de 0,5 à 1,6])<sup>15</sup>.

Il est conseillé aux prescripteurs d'évaluer attentivement le risque au départ et le risque cumulatif de thrombo-embolie avant de prescrire des contraceptifs hormonaux, y compris EVRA. L'obésité (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) a été identifiée comme un facteur de risque de thrombo-embolie veineuse<sup>1,10,38,42</sup>. Une prudence particulière s'impose lorsqu'on prescrit des contraceptifs hormonaux, y compris EVRA, aux femmes obèses (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités, Cardiovasculaire, Endocrinien/métabolisme, Hématologique** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux âgées de plus de 35 ans. Il faudrait conseiller aux femmes de ne pas fumer (voir la section **Cardiovasculaire** ci-après).

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

### Généralités

#### Comparaison des contraceptifs oraux et transdermiques

Les prescripteurs devraient connaître les différences entre les profils pharmacocinétiques respectifs des contraceptifs hormonaux combinés de type transdermique et de type oral et devraient faire preuve de prudence lorsqu'ils font une comparaison directe entre ces paramètres. De façon générale, le timbre transdermique est conçu pour assurer une libération constante d'EE et de NGMN pendant une période de sept jours, tandis que les contraceptifs oraux sont à prendre tous les jours et donnent lieu à des pics et des creux quotidiens. La variabilité des paramètres pharmacocinétiques (% CV) d'un sujet à l'autre après la libération à partir d'un timbre est plus élevée que la variabilité interindividuelle obtenue pour les contraceptifs oraux. La portée clinique des différences pharmacocinétiques entre l'administration transdermique et l'administration orale est inconnue (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique, Comparaison des contraceptifs oraux et transdermiques**).

### Globuline liant les hormones sexuelles (SHBG)

Des rapports publiés ont indiqué que la variation moyenne en pourcentage de la concentration de SHBG, un marqueur de l'activité œstrogénique systémique, est plus élevée après l'application d'un timbre transdermique libérant 20 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de norelgestromine sur 24 heures comparativement aux variations constatées après l'administration d'un contraceptif oral quotidien. La portée clinique de ces résultats est inconnue<sup>23,49</sup>.

Interrompre la médication dès le premier signe de l'une des manifestations suivantes :

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

Risque d'augmentation imprévue de l'exposition au médicament

(Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Effets du médicament sur le style de vie** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique, Absorption**).

**Patientes fiévreuses :** En théorie, les concentrations sériques de l'estradiol pourraient augmenter en présence de fièvre. On ne sait pas à l'heure actuelle si une augmentation de la température corporelle entraîne des conséquences cliniques.

**Sources externes de chaleur :** Étant donné le risque théorique d'exposition accrue à l'éthinylestradiol, on devrait informer toutes les femmes utilisatrices d'éviter d'exposer le point d'application du timbre EVRA à des sources directes de chaleur externe telles que : coussins chauffants, couvertures chauffantes, matelas d'eau chauffés, lampes chauffantes, bouillottes, saunas, bains à remous chauds, exposition intensive au soleil, etc.

Les renseignements suivants proviennent d'études sur des contraceptifs oraux combinés. L'utilisation du système transdermique EVRA (norelgestromine et éthinylestradiol) serait normalement associée à des risques similaires.

L'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés est associée à une augmentation du risque de plusieurs affections graves, notamment l'infarctus du myocarde, la thrombo-embolie, l'accident vasculaire cérébral, la néoplasie hépatique et des affections de la vésicule biliaire, bien que le risque de morbidité grave ou de mortalité soit faible chez les femmes en bonne santé ne présentant pas de facteurs de risque sous-jacents. Le risque de morbidité et de mortalité augmente

de façon significative en présence d'autres facteurs de risque comme l'hypertension, les hyperlipidémies, l'obésité et le diabète. Le risque supplémentaire de thrombo-embolie veineuse (TEV) est au plus fort pendant la première année d'utilisation d'un premier contraceptif hormonal combiné.

Les renseignements dans la présente section sont basés principalement sur des études menées chez des femmes qui utilisaient des contraceptifs oraux combinés ayant une teneur œstro-progestative plus élevée que ceux utilisés couramment aujourd'hui. L'effet de l'utilisation à long terme de contraceptifs hormonaux combinés à teneur plus faible en œstrogène et en progestatif, qu'ils soient administrés par voie orale ou transdermique, reste à déterminer.

## **Carcinogénèse et mutagenèse**

### **Cancer du sein**

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

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

### **Carcinome hépatocellulaire**

Il peut exister un lien entre les contraceptifs oraux et le carcinome hépatocellulaire. Le risque semble augmenter avec la durée d'utilisation des contraceptifs hormonaux. Toutefois, le risque imputable (l'incidence excédentaire) de cancers du foie chez les utilisatrices de contraceptifs oraux est extrêmement faible.

Voir *Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE – **Mutagénicité** et **Carcinogénicité*** pour des informations sur les données obtenues chez les animaux.

### **Cardiovasculaire**

Voir aussi **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Encadré de mise en garde, Généralités, Hématologique et EFFETS INDÉSIRABLES.**

À la suite de la mise sur le marché d'EVRA, il y a eu des cas d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire associés à l'utilisation d'EVRA, dont quelques cas ayant abouti à la mort.

Il est conseillé aux prescripteurs d'évaluer attentivement le risque au départ et le risque cumulatif de thrombo-embolie chez toutes les patientes et d'en discuter avec elles avant de prescrire EVRA.

#### Facteurs prédisposant à la coronaropathie

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

D'autres femmes présentent indépendamment un risque élevé de maladie cardiovasculaire, notamment les femmes atteintes de diabète, d'hypertension ou d'anomalies du profil lipidique, ou qui ont des antécédents familiaux de ces affections. Il n'est pas certain si les contraceptifs hormonaux augmentent ou non ce risque.

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

#### Hypertension

Les femmes atteintes d'hypertension essentielle bien maîtrisée peuvent prendre des contraceptifs hormonaux, mais seulement si elles font l'objet d'une étroite surveillance médicale. S'il y a élévation significative de la tension artérielle à quelque moment que ce soit au cours du traitement par les contraceptifs hormonaux, il faut interrompre le traitement, qu'il s'agisse d'une femme qui avait jusque-là une tension artérielle normale ou d'une femme hypertendue.

Dans trois essais cliniques d'EVRA (n = 1 530, 819 et 748, respectivement), la variation moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique par rapport aux valeurs de départ était de moins de 1 mm Hg.

#### Endocrinien/métabolisme

##### Obésité

En général, l'obésité (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) est considérée comme un facteur de risque de thrombo-embolie veineuse<sup>1,10,38,42</sup>.

Après la commercialisation, des cas de thrombo-embolie ont été signalés chez des femmes utilisant EVRA qui présentaient un surpoids (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) ou une obésité (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Une prudence particulière s'impose lorsqu'on prescrit des contraceptifs hormonaux, y compris EVRA, aux femmes obèses (voir également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Encadré de mise en garde et Hématologique**).



### Poids corporel $\geq$ 90 kg

Des analyses de données de phase III semblent indiquer que le système transdermique EVRA pourrait être moins efficace chez les femmes dont le poids corporel est  $\geq$  90 kg (198 lb) que chez les femmes dont le poids corporel est moins élevé. Au-dessous de 90 kg, il n'y avait aucune association apparente entre le poids corporel et le taux de grossesse (voir *Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES*).

### Effets sur les lipides et autres effets métaboliques

Un faible pourcentage de femmes présenteront une altération des taux de lipides lorsqu'elles utilisent des contraceptifs oraux. Les femmes présentant une dyslipidémie non maîtrisée devraient utiliser d'autres moyens de contraception. Des taux élevés de triglycérides plasmatiques pourraient entraîner une pancréatite ou d'autres complications.

### Diabète

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

Dans le cadre d'un essai clinique de six cycles avec EVRA, on n'a observé aucune modification cliniquement significative de la glycémie à jeun entre le début et la fin du traitement.

### Génito-urinaire

#### Métrorragie

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

#### Fibromes

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

### Hématologique

Voir aussi **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Encadré de mise en garde, Généralités, Cardiovasculaire, Considérations périopératoires et EFFETS INDÉSIRABLES**).

Dans les essais cliniques (n = 3 330 sujets avec 1 704 années-femmes d'exposition), deux cas d'embolie pulmonaire non fatale ont été signalés avec l'utilisation d'EVRA, dont un cas postopératoire.

À la suite de la mise sur le marché d'EVRA, il y a eu des cas d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire associés à l'utilisation d'EVRA, dont quelques cas ayant abouti à la mort.

Il est conseillé aux prescripteurs d'évaluer attentivement le risque au départ et le risque cumulatif de thrombo-embolie chez toutes les patientes et d'en discuter avec elles avant de prescrire EVRA.

#### Période post-partum

Des cas de thrombo-embolie ont été signalés après la mise sur le marché d'EVRA chez des femmes utilisant le timbre jusqu'à deux mois post-partum. Étant donné que le post-partum immédiat est associé à un risque accru de thrombo-embolie, les femmes qui choisissent de ne pas allaiter devraient attendre au moins quatre semaines avant de commencer à utiliser des contraceptifs hormonaux. Dans la mesure du possible, on devrait encourager les femmes à utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant les trois mois après l'accouchement. On doit surveiller étroitement les femmes qui choisissent d'utiliser EVRA dans le post-partum immédiat afin de détecter des signes ou des symptômes de thrombo-embolie.

#### Avortement ou fausse couche

Après un avortement ou une fausse couche survenant à 20 semaines de grossesse ou plus, on peut commencer à prendre des contraceptifs hormonaux le 21<sup>e</sup> jour après l'avortement ou le premier jour de la première menstruation spontanée, selon le jour qui arrive en premier (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

#### Obésité

En général, l'obésité (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) est considérée comme un facteur de risque de thrombo-embolie veineuse<sup>1,10,38,42</sup>.

Après la commercialisation, des cas de thrombo-embolie ont été signalés chez des femmes utilisant EVRA qui présentaient un surpoids (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) ou une obésité (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Une prudence particulière s'impose lorsqu'on prescrit des contraceptifs hormonaux, y compris EVRA, aux femmes obèses (voir également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Encadré de mise en garde et Endocrinien/métabolisme**).

#### Autres facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse

Parmi d'autres facteurs de risque généralisés de thrombo-embolie veineuse, on compte des antécédents personnels ou familiaux (la survenue d'une TEV chez un parent direct à un âge relativement précoce peut indiquer une prédisposition génétique) et le lupus érythémateux disséminé. Le risque de TEV augmente également avec l'âge et le tabagisme. Ce risque pourrait aussi augmenter de façon temporaire après une immobilisation prolongée, une chirurgie majeure ou un trauma. Par ailleurs, on doit suivre de près toutes les patientes ayant des varices ou portant un plâtre à la jambe.

Si l'on soupçonne une prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombo-embolie veineuse chez une femme, on devrait lui recommander de consulter un spécialiste avant de décider de prendre un contraceptif hormonal quelconque.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

#### Ictère

Pour les patientes ayant été atteintes d'un ictère on ne devrait prescrire des contraceptifs hormonaux qu'en procédant avec grande prudence et sous surveillance étroite. Une cholestase liée aux contraceptifs oraux a été documentée chez des femmes ayant des antécédents de cholestase gravidique. Chez les femmes ayant des antécédents de cholestase, cette affection peut se reproduire lors d'une utilisation subséquente de contraceptifs hormonaux.

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

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

#### Nodules hépatiques

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

#### Affections de la vésicule biliaire

Les utilisatrices de contraceptifs oraux courent un risque plus élevé de développer une affection de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après quatre ou cinq ans d'utilisation.

### **Neurologique**

#### Migraine et céphalées

L'apparition ou l'exacerbation de migraines ou l'apparition de céphalées inhabituelles qui sont récurrentes, persistantes ou intenses exigent l'interruption de l'utilisation de contraceptifs hormonaux et une étude des causes. Les femmes atteintes de migraine qui prennent des contraceptifs hormonaux peuvent présenter un risque accru d'accident vasculaire cérébral (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

#### Épilepsie/crises convulsives

On a signalé de très rares cas de crises convulsives chez des femmes qui utilisaient EVRA (voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**). Les patientes atteintes d'épilepsie ou d'autres troubles convulsifs et qui sont traitées par des anticonvulsivants devraient faire l'objet d'une surveillance

étroite lorsqu'elles utilisent des contraceptifs hormonaux. Chez certaines patientes traitées par des anticonvulsivants, il se peut qu'on recommande une méthode de contraception non hormonale (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament**). Si une femme subit une nouvelle apparition ou une exacerbation de crises convulsives pendant qu'elle prend EVRA, on devrait réévaluer l'utilisation d'EVRA.

## **Ophthalmologique**

### **Troubles oculaires**

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

## **Considérations périopératoires**

### **Complications thrombo-emboliques postchirurgicales**

On a signalé un risque relatif deux à quatre fois plus élevé de complications thrombo-emboliques postchirurgicales chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux. Le risque relatif de thrombose veineuse chez les femmes qui présentent des affections prédisposantes est deux fois plus élevé que chez celles qui n'en ont pas.

Il faut interrompre l'utilisation des contraceptifs hormonaux et employer une autre méthode de contraception au moins quatre semaines avant une intervention chirurgicale programmée d'un type associé à une augmentation du risque de thrombo-embolie, ainsi que durant une immobilisation prolongée. Il ne faut reprendre l'utilisation de contraceptifs hormonaux qu'au moment de la première menstruation après le congé de l'hôpital ou après une immobilisation prolongée.

## **Psychiatrique**

### **Troubles de l'émotivité**

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

## **Rénal**

### **Rétention hydro-sodée**

Les contraceptifs hormonaux peuvent causer une certaine rétention hydro-sodée. On doit les prescrire avec prudence et suivre de près les patientes présentant des affections susceptibles d'être aggravées par la rétention hydro-sodée.

## **Fonction sexuelle/reproduction**

### **Retour à la fertilité**

Après avoir cessé d'utiliser des contraceptifs hormonaux, la femme devrait attendre au moins une première menstruation normale avant d'envisager une grossesse pour permettre de déterminer la date de conception. Dans l'intervalle, une autre méthode de contraception devrait être utilisée. Il est possible qu'un certain temps doive se passer avant qu'une femme puisse devenir enceinte après l'arrêt du timbre contraceptif, surtout si elle avait des cycles menstruels irréguliers avant d'utiliser le timbre contraceptif.

### **Aménorrhée**

En cas d'aménorrhée, on doit écarter la possibilité d'une grossesse.

Les femmes ayant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou d'irrégularité menstruelle peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après la fin du traitement aux œstroprogestatifs.

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

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes**

Des études épidémiologiques approfondies n'ont révélé aucun risque accru de malformations congénitales chez les femmes qui avaient pris des contraceptifs oraux avant leur grossesse.

La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptifs hormonaux. Toutefois, s'il y a conception accidentelle au cours de l'utilisation des contraceptifs hormonaux, aucune donnée concluante n'indique que l'œstrogène et le progestatif contenus dans le contraceptif nuiront au fœtus. En outre, la majorité des études récentes n'indiquent pas d'effet tératogène, en particulier en ce qui concerne les anomalies cardiaques et les malformations des membres, lorsque le contraceptif est pris par erreur au début de la grossesse<sup>34</sup>.

### **Femmes qui allaitent**

Chez la femme qui allaite, l'utilisation de contraceptifs hormonaux s'accompagne d'excrétion des constituants hormonaux dans le lait maternel, ce qui peut en réduire la qualité et la quantité. Si l'utilisation de contraceptifs oraux commence après l'établissement de la lactation, il ne semble pas y avoir d'effet sur la qualité ni la quantité du lait maternel.

Quelques effets indésirables ont été signalés chez l'enfant, y compris l'ictère et l'augmentation du volume mammaire<sup>7</sup>. On devrait conseiller à la femme qui allaite de ne pas utiliser de contraceptifs hormonaux combinés mais plutôt d'autres formes de contraception jusqu'à ce qu'elle ait complètement sevré l'enfant.

### Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'EVRA chez les femmes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation de ce produit avant l'apparition des premières menstruations n'est pas indiquée.

### Gériatrie

Le timbre EVRA n'est pas indiqué après la ménopause.

### Insuffisance rénale

Aucune étude concernant EVRA n'a été menée chez des femmes atteintes d'insuffisance rénale. Certaines publications ayant suggéré que la fraction non liée de l'éthinylestradiol est plus élevée dans ces cas<sup>26</sup>, on devrait surveiller les femmes atteintes d'insuffisance rénale lorsqu'elles utilisent EVRA.

### Insuffisance hépatique

L'utilisation d'EVRA est contre-indiquée pour cette population (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

## **Surveillance et essais de laboratoire**

### Examen médical et suivi

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

Le premier examen de contrôle doit avoir lieu après trois mois d'utilisation des contraceptifs hormonaux. Par la suite, un examen doit être effectué au moins une fois par année, ou plus fréquemment si indiqué. Les femmes ayant de forts antécédents familiaux de cancer du sein ou présentant des nodules mammaires devraient être suivies de près. Chaque examen devrait comporter les mêmes vérifications et examens effectués au moment de l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations du Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

Des événements indésirables ayant été liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés sont énumérés ci-après. Il est probable que ces événements s'appliquent également aux contraceptifs hormonaux combinés de type transdermique tels que le timbre contraceptif EVRA.

L'utilisation des contraceptifs hormonaux a été liée à une augmentation du risque des effets indésirables graves suivants :

- Thrombophlébite et thrombose veineuse, avec ou sans embolie
- Thrombo-embolie artérielle

- Embolie pulmonaire
- Thrombose mésentérique
- Infarctus du myocarde
- Hémorragie cérébrale
- Thrombose cérébrale
- Hypertension
- Affections de la vésicule biliaire
- Adénomes hépatiques ou tumeurs bénignes du foie
- Lésions neuro-oculaires (p. ex. thrombose rétinienne)
- Anomalies congénitales

Les réactions indésirables suivantes ont également été signalées chez des femmes prenant des contraceptifs hormonaux :

- Nausées
- Vomissements
- Symptômes gastro-intestinaux (p. ex. crampes abdominales et ballonnement)
- Saignements intermenstruels
- Microrragies
- Modification du flux menstruel
- Aménorrhée pendant et après le traitement
- Stérilité temporaire après la cessation du traitement
- Œdème
- Chloasma ou mélasmes pouvant être persistants
- Modifications des seins (sensibilité, grossissement, sécrétion)
- Modifications pondérales (perte ou gain)
- Modifications au niveau de l'érosion et de la sécrétion cervicales
- Diminution de la lactation si administrés immédiatement après l'accouchement
- Ictère cholestatique
- Migraine
- Éruption cutanée (allergique)
- Dépression
- Réduction de la tolérance aux hydrates de carbone
- Candidose vaginale
- Modification de la courbure cornéenne (accentuation)
- Intolérance aux lentilles cornéennes
- Réaction au site d'administration (voies transdermique, sous-dermique ou intramusculaire seulement)
- Symptômes rappelant ceux du syndrome prémenstruel
- Cataractes
- Névrite optique
- Thrombose rétinienne
- Chorée
- Modifications de l'appétit
- Syndrome rappelant la cystite

- Rhinite
- Céphalées
- Nervosité
- Étourdissements
- Hirsutisme
- Perte de cheveux
- Érythème multiforme
- Érythème noueux
- Éruption hémorragique
- Vaginite
- Porphyrie
- Déficience rénale
- Syndrome d'urémie hémolytique
- Phénomène de Raynaud
- Troubles auditifs
- Pancréatite
- Dysménorrhée
- Augmentation de la taille des léiomyomes utérins
- Hyperplasie endocervicale
- Changement de la libido

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

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.*

Deux essais adéquats et bien contrôlés ont démontré que l'incidence des saignements intermenstruels et des microrragies avec EVRA (norelgestromine et éthinylestradiol) est statistiquement et cliniquement comparable à celle que l'on observe avec les comprimés CYCLEN\* (norgestimate/éthinylestradiol) et TRIPHASIL<sup>®</sup> (lévonorgestrel/éthinylestradiol)

Le tableau suivant présente les événements indésirables survenus au cours de l'utilisation d'EVRA chez  $\geq 1$  % des sujets, signalés dans le cadre de trois essais cliniques (n = 3 330), dont deux ont comparé EVRA à un contraceptif oral et le troisième a évalué seulement EVRA. Les événements indésirables survenus en cours de traitement comprennent tous les événements indésirables ayant été signalés dans les trois essais cliniques par des femmes utilisant EVRA, sans que l'investigateur tienne compte de l'existence ou non d'un lien causal avec l'emploi d'EVRA.



**Tableau 1.1 : Incidence (% de patients) des événements indésirables survenus en cours de traitement dans trois essais cliniques**

<b>Système organique</b>	<b>EVRA (n = 3 330) (%)</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	Nausées (17 %), douleur abdominale (9 %), vomissements (5 %), diarrhée (4 %), dyspepsie (2 %), flatulence (2 %), gastro-entérite (2 %), douleur dentaire (1 %)
<b>Troubles d'ordre général et troubles au point d'application</b>	Réaction au point d'application (17 %), symptômes pseudo-grippaux (7 %), fatigue (3 %), blessure (3 %), fièvre (2 %), malaise (1 %)
<b>Troubles du système immunitaire</b>	Allergie (1 %)
<b>Infections et infestations</b>	Candidose (3 %), otite moyenne (1 %)
<b>Examens</b>	Prise de poids (3 %), frottis cervico-vaginal positif (1 %)
<b>Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs</b>	Douleur dorsale (5 %), myalgie (2 %), trouble tendineux (1 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>	Céphalées (21 %), étourdissements (3 %), migraine (3 %)
<b>Troubles psychiatriques</b>	Labilité émotionnelle (4 %), dépression (3 %), diminution de la libido (1 %)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	Infection urinaire (2 %), cystite (1 %)
<b>Troubles du système reproducteur et mammaires</b>	Inconfort mammaire (17 %), dysménorrhée (10 %), vaginite (5 %), douleur aux seins (4 %), saignements intermenstruels (3 %), ménorragie (3 %), engorgement des seins (2 %), grossissement des seins (2 %), leucorrhée (2 %), adénofibrome du sein (1 %), trouble menstruel (1 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	Infection des voies respiratoires supérieures (10 %), pharyngite (5 %), sinusite (5 %), bronchite (2 %), toux (1 %), rhinite (1 %)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	Prurit (4 %), acné (3 %), éruption cutanée (2 %), prurit génital (1 %)

Événements indésirables peu courants survenus en cours de traitement pendant des essais cliniques (< 1 %)

**Troubles sanguins et lymphatiques :** anémie, granulocytopenie, leucopenie, leucocytose, lymphadénopathie, monocytose, anomalie des plaquettes, thrombopenie

**Troubles cardiaques :** angine de poitrine, bradycardie, œdème déclive, hypertension, hypotension, palpitations, tachycardie

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe :** troubles auditifs sans autre précision, otalgie, acouphènes, trouble vestibulaire

**Troubles endocriniens :** goitre, hyperprolactinémie, hypothyroïdie

**Troubles oculaires :** coloration anormale de la conjonctive, conjonctivite, ulcération cornéenne, exophtalmie, anomalie des yeux, douleur oculaire, rétraction des paupières, myopie, décollement de la rétine, vision anormale, xérophtalmie

**Troubles gastro-intestinaux :** abdomen distendu, colite, constipation, énanthème, entérite, gastrite, trouble gastro-intestinal sans autre précision, reflux gastro-œsophagien, saignement des gencives, gingivite, glossite, hémorroïdes, bouche sèche, paradontopathie, trouble rectal, augmentation de la salivation, stomatite ulcéromembraneuse, altération du goût, ténésme, carie dentaire, trouble dentaire

**Troubles d'ordre général et affections au point d'administration :** asthénie, douleur thoracique, cellulite au point d'application, œdème du visage, bouffées vasomotrices, œdème, œdème généralisé, œdème périphérique, douleur, rigor, syncope, soif, tolérance réduite

**Troubles hépatobiliaires :** cholécystite, cholélithiase, anomalie de la fonction hépatique

**Troubles du système immunitaire :** réaction allergique, vascularite allergique

**Infections et infestations :** abcès, herpes simplex, zona, infection, infection bactérienne, infection fongique, infection virale

**Examens :** élévation des taux de globulines, élévation de l'ASAT, élévation de l'ALAT, perte de poids

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** intolérance à l'alcool, anorexie, augmentation de l'appétit, déshydratation, diabète sucré, trouble lipidique, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, hypoglycémie, œdème des jambes, obésité

**Troubles du système musculosquelettique et des tissus conjonctifs :** arthralgie, arthropathie, arthrose, bursite, crampes dans les jambes, douleur dans les jambes, faiblesse musculaire, myosite, ostéome, douleurs du squelette, tendinite, torticolis

**Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés :** néoplasme mammaire bénin, polype du col utérin, carcinome du col utérin localisé, lipome, mélanome malin, néoplasme sans autre précision, névrome, kyste ovarien, phéochromocytome, néoplasme cutané malin, kyste thyroïdien, fibrome utérin

**Troubles du système nerveux :** convulsions, anomalie de la coordination, dysphonie, hémiparésie, hypertonie, hypoesthésie, hypotonie, méningite, aggravation de la migraine, névralgie, paresthésie, stupeur, tremblements, vertige

**Troubles psychiatriques :** amnésie, anxiété, apathie, pleurs anormaux, dépersonnalisation, dépression aggravée, dyspareunie, insomnie, augmentation de la libido, nervosité, paronirie, psychose maniaco-dépressive, troubles du sommeil, somnolence, tentative de suicide

**Troubles rénaux et urinaires :** dysurie, miction fréquente, pyélonéphrite, calcul rénal, douleur rénale, strangurie, trouble de l'urètre, incontinence urinaire, urine anormale

**Troubles du système reproducteur et mammaires :** atrophie mammaire, dysplasie cervicale, cervicite, lésion du col utérin, endométriose, ulcération génitale, lactation non puerpérale, mastite, trouble des ovaires, inflammation pelvienne, douleur du périnée féminin, troubles utérins sans autre précision, spasme utérin, hémorragie vaginale, trouble vulvaire, saignement de retrait

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** asthme, bronchospasme, dyspnée, laryngite, pleurésie, pneumonie, stridor

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** alopecie, éruption bulleuse, chloasma, dermatite, dermatite de contact, eczéma, folliculite, furonculose, hypertrichose, mélanose, trouble des ongles, paronychie, réaction allergique de photosensibilité, réaction de photosensibilité, anomalies de la pigmentation, psoriasis, purpura, éruption érythémateuse, éruption maculopapulaire, séborrhée, peau moite et froide, dépigmentation de la peau, dyschromies cutanées, trouble cutané, sécheresse de la peau, troubles des glandes sudoripares, sudation accrue, urticaire, vascularite allergique, verrues

**Troubles liés à l'environnement social :** toxicomanie

**Troubles vasculaires :** anévrisme, épistaxis, bouffées vasomotrices, hématome, ischémie périphérique, phlébite, embolie pulmonaire, purpura allergique, thrombophlébite, thrombophlébite superficielle, trouble vasculaire, thrombose artérielle des jambes, vascularite, trouble veineux, distension veineuse, douleur veineuse, varices

### **Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

En plus des événements indésirables observés dans le cadre des essais cliniques et énumérés ci-dessus, les manifestations suivantes correspondent à d'autres événements indésirables graves et inattendus ayant été signalés par des utilisatrices d'EVRA après la mise sur le marché du produit. Ces événements indésirables ont été compilés à partir de rapports spontanés et sont énumérés ci-après sans tenir compte de la fréquence ou d'un rapport causal ou non avec EVRA.

**Troubles sanguins et lymphatiques :** syndrome hémolytique et urémique, purpura thrombopénique idiopathique, anémie ferriprive

**Troubles cardiaques :** syndrome coronarien aigu, arythmie, tachycardie atriale, insuffisance cardiaque, athérosclérose coronarienne, dissection coronarienne (à issue fatale), thrombus

intracardiaque, infarctus du myocarde, myocardite (à issue fatale), épanchement péricardique, tachycardie sinusale, tachycardie supraventriculaire

**Troubles congénitaux, familiaux et génétiques :** communication interauriculaire, bec-de-lièvre, fente palatine, anomalie musculosquelettique congénitale, kyste ovarien dermoïde, tétralogie de Fallot, malformation des membres, malformation du crâne, communication interventriculaire

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe :** mal des transports, otospongiose

**Troubles endocriniens :** trouble thyroïdien

**Troubles oculaires :** amaurose fugace, cécité, cécité transitoire, cécité unilatérale, cataracte, intolérance aux lentilles cornéennes, néovascularisation cornéenne, diplopie, sécheresse oculaire, trouble oculaire, irritation oculaire, hémorragie oculaire, gonflement oculaire, iritis, mydriase, gêne oculaire, hyperémie oculaire, ictère oculaire, trouble du nerf optique, oedème papillaire, photophobie, thrombose rétinienne, vision trouble, acuité visuelle réduite, troubles de la vision

**Troubles gastro-intestinaux :** gêne abdominale, distension abdominale, ascite, colite ulcéreuse, œdème buccal, trouble gastrique, œdème gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, douleur gastro-intestinale, reflux gastro-œsophagien, hypoesthésie buccale, ischémie intestinale, obstruction intestinale, syndrome du côlon irritable, vésication de la muqueuse buccale, trouble pancréatique, pancréatite, hémorragie rectale, gêne gastrique, hernie ombilicale

**Troubles d'ordre général et affections au point d'application :** abasie, brûlure au point d'application, dermatite au point d'application, coloration anormale au point d'application, érythème au point d'application, irritation au point d'application, douleur au point d'application, réaction de photosensibilité au point d'application, prurit au point d'application, gonflement au point d'application, urticaire au point d'application, gêne thoracique, frissons, rupture d'un kyste, décès, difficulté à marcher, progression de la maladie, inefficacité du médicament, interaction médicamenteuse, syndrome de sevrage du médicament, dysplasie, sensation de malaise, sensation de froid, sensation de chaud et de froid, sensation d'agitation, sensation de changement de température corporelle, trouble de la démarche, hernie, faim, irritabilité, gonflement localisé, gonflement, intolérance à la température, réponse thérapeutique retardée

**Troubles hépatobiliaires :** cholestase, trouble de la vésicule biliaire, cirrhose hépatique, insuffisance hépatique, douleur hépatique, hépatite, dommage hépatocellulaire, hépatomégalie, ictère, trouble du foie, thrombose de la veine porte

**Troubles du système immunitaire :** réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde, trouble auto-immunitaire, allergie alimentaire, hypersensibilité, sarcoïdose

**Infections et infestations :** infection par streptocoque alpha-hémolytique, appendicite, abcès au sein, thrombose du sinus caverneux, cellulite, infection auriculaire, encéphalite virale (à issue fatale), infection urinaire par *Escherichia*, gastroentérite virale, infection gastro-intestinale, mononucléose infectieuse, grippe, abcès articulaire, rhinopharyngite, ostéomyélite, maladie

pelvienne inflammatoire, pneumonie, infection des voies respiratoires, embolie septique, choc septique, infection cutanée, infection staphylococcique, infection streptococcique, amygdalite, candidose vaginale, infection vaginale, vaginite bactérienne, mycose vulvovaginale

**Blessures, intoxication et complications liées aux interventions :** lésion du plexus brachial, traumatisme crânien fermé, collapsus pulmonaire, commotion, contusion, erreur d'administration du médicament, exposition au médicament pendant la grossesse, exposition au médicament par le lait maternel, chute, schéma posologique inapproprié, complication au point d'incision, mésusage intentionnel, entorse articulaire, lésion aux membres, erreur de médicament, surdosage, accident automobile, fracture de fatigue, fracture de poignet

**Examens :** élévation de l'alanine aminotransférase, test positif des anticorps antithyroïdiens, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation du cholestérol sanguin, élévation de la créatine phosphokinase sanguine, élévation de la glycémie, élévation de la lactate déshydrogénase, élévation de la tension artérielle, anomalies des examens sanguins, élévation des triglycérides du sang, élévation des enzymes cardiaques, anomalies de l'électrocardiogramme, anomalies de l'onde T à l'ECG, diminution de la fréquence cardiaque fœtale, anomalies de l'hémoglobine, diminution du taux d'hémoglobine, diminution de la fréquence cardiaque, élévation de la fréquence cardiaque, irrégularité de la fréquence cardiaque, élévation des enzymes hépatiques, élévation de la pression intraoculaire, anomalies des tests de la fonction hépatique, élévation du taux de sédimentation des érythrocytes, anomalie du frottis cervico-vaginal, anomalies des tests de la fonction thyroïdienne

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** anorexie, baisse de l'appétit, diabète non insulino-dépendant, rétention hydrique, intolérance aux aliments, diabète gestationnel, hypokaliémie, carence en fer

**Troubles du système musculosquelettique et des tissus conjonctifs :** douleur osseuse, douleur au flanc, douleur à l'aîne, épanchement articulaire, gonflement articulaire, spasme musculaire, raideur musculaire, secousses musculaires, douleur dans les membres, rhabdomyolyse, syndrome de la coiffe des rotateurs, sensation de pesanteur, douleur à l'épaule

**Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés :** môle hydatiforme bénigne, néoplasme cérébral, carcinome du col utérin, cancer du côlon de stade II, néoplasme du côlon, adénofibrome du sein, fibromatose, hyperplasie nodulaire focale, carcinome gastro-intestinal, néoplasme hépatique, néoplasme malin, cancer de l'ovaire, néoplasme péritonéal, néoplasme rénal, tératome bénin, cancer de la thyroïde

**Troubles du système nerveux :** amnésie, thrombose de l'artère basilaire, hypertension intracrânienne bénigne, sensation de brûlure, sténose carotidienne, occlusion artérielle cérébrale, hémorragie cérébrale, infarctus cérébral, thrombose cérébrale, thrombose veineuse cérébrale (à issue fatale), accident vasculaire cérébral (à issue fatale), coma, niveau de conscience diminué, dysarthrie, dysgueusie, dyskinésie, encéphalite, paralysie faciale, parésie faciale, fourmillement, crise tonico-clonique, hémiparésie, attaque cérébrale hémorragique, anévrisme intracrânien, thrombose du sinus veineux intracrânien, accident ischémique cérébral, léthargie, perte de

conscience, déficience mentale, migraine avec aura, monoparésie, sclérose en plaques, rechute de sclérose en plaques, trouble du système nerveux, névrite optique, crises épileptiques de type petit mal, polyneuropathie, céphalée sinusale, somnolence, trouble du langage, hémorragie sous-arachnoïdienne, thrombose du sinus sagittal supérieur, syncope, attaque cérébrale, accident ischémique transitoire, thrombose du sinus transverse, rétrécissement concentrique du champ visuel, lacune du champ visuel

**Affections liées à la grossesse, à la puerpéralité et à la période périnatale :** anomalie du produit de conception, avortement, avortement incomplet, avortement manqué, avortement spontané, menace d'avortement, hémorragie ante-partum, dégénérescence de l'ovule, grossesse extra-utérine, trouble du fœtus, retard de croissance intra-utérine, mort intra-utérine, oligoamnios, placenta previa, insuffisance placentaire, hémorragie post-partum, toxémie prééclampsique, grossesse, hypertension causée par la grossesse, accouchement prématuré, séparation prématurée du placenta, grossesse extra-utérine (avec rupture), grossesse gémellaire, grossesse non planifiée

**Troubles psychiatriques :** comportement anormal, psychose aiguë, labilité affective, agressivité, colère, trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, trouble bipolaire, suicide accompli, état de confusion mentale, baisse de l'intérêt, humeur dépressive, trouble du langage expressif, hallucinations (auditives, visuelles), idées homicidaires, altération thymique, changements d'humeur, cauchemar, attaque de panique, changement de personnalité, stress, idées suicidaires

**Troubles rénaux et urinaires :** chromaturie, trouble rénal, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, kyste urétral

**Troubles du système reproducteur et mammaires :** adénomyose, aménorrhée, écoulement mammaire, trouble mammaire, dysplasie mammaire, masse au sein, gonflement des seins, sensibilité des seins, galactorrhée, écoulement génital, éruption génitale, hypertrophie mammaire, hypoménorrhée, infertilité, ménométrorragie, oligoménorrhée, douleur lors de l'ovulation, gêne pelvienne, douleur pelvienne, polyménorrhée, syndrome prémenstruel, trouble des voies de reproduction, kyste utérin, hémorragie utérine, trouble vaginal, lésion vaginale, saignement de retrait irrégulier

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** syndrome de détresse respiratoire aigu, dyspnée, condensation pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire néonatal, œdème pharyngien, douleur pharyngolaryngée, gêne pharyngienne, hémorragie alvéolaire (à issue fatale), congestion pulmonaire, œdème pulmonaire (à issue fatale), hémorragie alvéolaire, embolie pulmonaire (à issue fatale), hypertension pulmonaire, infarctus pulmonaire, thrombose pulmonaire, trouble respiratoire, insuffisance respiratoire, trouble sinusal, apnée du sommeil, trouble des amygdales

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** œdème de Quincke, dermatite allergique, érythème noueux, hyperhidrose, sudations nocturnes, trouble de la pigmentation, prurit généralisé, pyoderma gangrenosum, éruption généralisée, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, dermatite séborrhéique, irritation cutanée, réaction cutanée, gonflement du visage, urticaire généralisé, jaunissement de la peau

**Interventions chirurgicales et médicales :** induction d'un avortement, appendicectomie, chirurgie dentaire, chirurgie au pied, chirurgie de la vésicule, hospitalisation, hystérectomie, lipectomie, chirurgie plastique, ablation des calculs rénaux, salpingo-ovariectomie, chirurgie, sympathectomie

**Troubles vasculaires :** angiopathie, thrombose artérielle, thrombose du sinus caverneux, collapsus circulatoire, thrombose veineuse profonde (à issue fatale), hypertension diastolique, embolie, hémorragie, thrombose de l'artère iliaque, thrombose de la veine jugulaire, hypertension maligne, hypotension orthostatique, pâleur, phénomène de Raynaud, thrombose (à issue fatale), angéite nécrosante (à issue fatale), thrombose veineuse, thrombose veineuse dans un membre

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Le métabolisme des contraceptifs hormonaux peut être influencé par divers médicaments. Les médicaments qui entraînent l'induction des enzymes responsables de la dégradation des ingrédients œstrogéniques et progestatifs sont d'importance clinique potentielle, de même que les médicaments qui interrompent la recirculation entérohépatique d'œstrogène (p. ex. certains antibiotiques).

Le mécanisme d'interaction hypothétique des antibiotiques diffère de celui des médicaments qui entraînent l'induction des enzymes hépatiques. Selon la littérature médicale, il pourrait y avoir des interactions en cas d'utilisation concomitante de contraceptifs oraux et d'ampicilline ou de tétracycline.

La principale cible des inducteurs enzymatiques est l'œstrogène-2-hydroxylase microsomale hépatique (cytochrome P450 3A4). On a démontré une diminution de l'efficacité contraceptive avec l'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux et de rifampicine. Selon la littérature médicale, les contraceptifs hormonaux interagissent avec le topiramate, les barbituriques, la phénylbutazone, la griséofulvine, la phénytoïne sodique et la carbamazépine. Les interactions avec des médicaments qui accroissent la clairance des hormones sexuelles peuvent causer des saignements intermenstruels et une grossesse. L'efficacité d'EVRA (norelgestromine et éthinylestradiol) chez les femmes qui reçoivent un traitement à long terme avec un inducteur enzymatique hépatique n'a pas été établie.

On a trouvé que certains inhibiteurs de la protéase et certains agents antirétroviraux augmentaient (p. ex. indinavir) ou diminuaient (p. ex. ritonavir) les taux circulants des contraceptifs hormonaux combinés.

Bien que la norelgestromine et ses métabolites inhibent diverses enzymes P450 dans les microsomes hépatiques humains, les conséquences cliniques de cette interaction sur les taux d'autres médicaments pris concomitamment ne devraient pas être significatives. À la posologie recommandée, les concentrations *in vivo* de norelgestromine et de ses métabolites, même aux taux sériques maximaux, sont relativement faibles par rapport à la constante d'inhibition ( $K_i$ ).

Il est conseillé aux médecins de consulter les renseignements thérapeutiques de ces agents pour connaître les recommandations relatives au traitement concomitant.

L'administration concomitante de contraceptifs oraux avec d'autres médicaments peut modifier la réponse à l'un ou l'autre agent (tableaux 1.2 et 1.3). Des interactions médicamenteuses semblables sont probables avec le système transdermique. Avant de prescrire des contraceptifs hormonaux, il est important d'évaluer tous les médicaments d'ordonnance et en vente libre que prend une patiente.

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



**Tableau 1.2 : Médicaments pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux**

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

\* Voir **Interactions médicament-médicament** pour les renseignements spécifiques concernant EVRA.

**Tableau 1.3 : Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux**

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

**Tableau 1.3 (suite) : Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux**

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

### **Interactions médicament-médicament**

Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique sur les interactions médicamenteuses, l'administration par voie orale de 500 mg q.i.d. de chlorhydrate de tétracycline pendant 3 jours avant l'utilisation d'EVRA et 7 jours durant son utilisation n'a pas influé de façon significative sur la pharmacocinétique de la norelgestromine ni de l'EE.

### **Interactions médicament-aliment**

Des interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

## **Interactions médicament-herbe médicinale**

Une interaction possible a été suggérée entre les contraceptifs hormonaux et le millepertuis (herbe de Saint-Jean), un supplément à base de plantes, d'après certains rapports d'utilisatrices de contraceptifs oraux qui ont eu des saignements intermenstruels peu après avoir commencé à prendre du millepertuis. Des grossesses ont été signalées par des utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés qui prenaient en même temps une forme ou une autre de millepertuis.

## **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

### Interactions lors des essais de laboratoire

Les contraceptifs hormonaux peuvent influencer sur certaines épreuves fonctionnelles endocriniennes et hépatiques, et sur certains composants du sang :

#### *Coagulation*

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

#### *Fonction thyroïdienne*

Iode protéique (PBI)	Augmentation
Thyroxine sérique totale (T <sub>4</sub> )	Augmentation
Thyrotropine (TSH)	Aucun changement
Captage de la T <sub>3</sub> libre	Diminution, reflétant l'augmentation de la TBG
Concentration de la T <sub>4</sub> libre	Aucun changement

#### *Divers*

Autres protéines de liaison	Élévation possible du taux sérique
Globulines liant les hormones sexuelles (SHBG)	Augmentation menant à l'élévation du niveau total de stéroïdes sexuels et de corticostéroïdes endogènes en circulation; cependant les taux de protéines libres ou biologiquement actives diminuent ou restent inchangés
Cholestérol HDL	Augmentation possible
Cholestérol total	Augmentation possible
Cholestérol LDL	Augmentation possible
Triglycérides	Augmentation possible
Rapport HDL/LDL	Peut rester inchangé

Tolérance au glucose  
Taux sériques de folates

Diminution possible  
Peuvent être réduits par les contraceptifs hormonaux, ce qui peut être significatif sur le plan clinique si une femme devient enceinte peu après avoir cessé d'utiliser des contraceptifs hormonaux

Réponse insulinique  
Réponse du peptide C

Augmentation légère à modérée  
Augmentation légère à modérée

### Prélèvements de tissus

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

### Effets du médicament sur le style de vie

Lorsque l'utilisation d'EVRA a été étudiée dans les conditions d'un club de santé (possédant sauna, bain tourbillon et tapis roulant), on a signalé une légère augmentation tant de la concentration à l'état d'équilibre ( $C_{ss}$ ) que de l'aire sous la courbe (ASC) de l'éthinylestradiol; cependant, les valeurs de la  $C_{ss}$  après ces traitements se situaient à l'intérieur de l'intervalle de référence. La portée clinique de ces constatations est inconnue. Étant donné le risque théorique d'exposition accrue à l'éthinylestradiol, on devrait informer toutes les femmes utilisatrices d'éviter d'exposer le point d'application du timbre EVRA à des sources directes de chaleur externe telles que : coussins chauffants, couvertures chauffantes, matelas d'eau chauffés, lampes chauffantes, bouillottes, saunas, bains à remous chauds, exposition intensive au soleil, etc. (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique, Absorption**).

## **AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES CONTRACEPTIFS HORMONAUX**

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

1. Les contraceptifs hormonaux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'endomètre et des ovaires.
2. Les contraceptifs hormonaux réduisent la probabilité des affections bénignes du sein, ce qui réduit le nombre de biopsies du sein.
3. Les contraceptifs hormonaux réduisent la probabilité de kystes ovariens fonctionnels.
4. Les utilisatrices de contraceptifs hormonaux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive.

5. L'utilisation des contraceptifs hormonaux peut réduire la sévérité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel et atténuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres affections liées aux hormones androgènes.
6. Les contraceptifs hormonaux réduisent l'incidence de maladie inflammatoire pelvienne aiguë et, par conséquent, le risque de grossesse ectopique.
7. Les contraceptifs hormonaux ont un potentiel d'effets bénéfiques sur l'endométriose.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Pour produire une efficacité contraceptive maximale, le système transdermique EVRA (norelgestromine et éthinylestradiol) doit être utilisé exactement de la façon prescrite. Pour des instructions détaillées permettant de bien expliquer aux patientes comment utiliser le système, voir *Monographie de produit, PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR*.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

#### Aperçu général du système transdermique de contraception

Ce système est fondé sur un cycle de 28 jours (4 semaines). Un nouveau timbre est appliqué chaque semaine pendant trois semaines (21 jours au total); aucun timbre n'est appliqué durant la Semaine 4. On peut s'attendre à un saignement de retrait durant cette période.

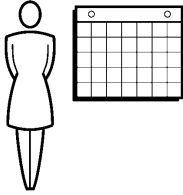

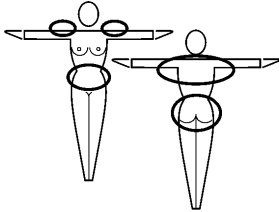
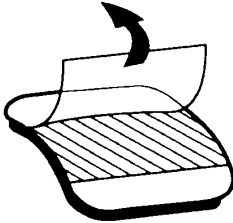
Chaque nouveau timbre sera donc appliqué le même jour de la semaine. Ce jour-là sera le « Jour de changement du timbre ». Par exemple, si on applique le premier timbre un lundi, tous les timbres subséquents devront être appliqués un lundi. Il ne faut porter qu'un seul timbre à la fois.


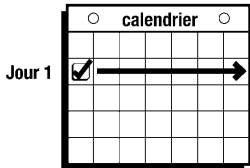
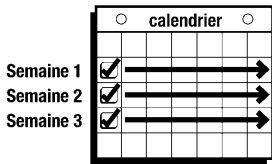
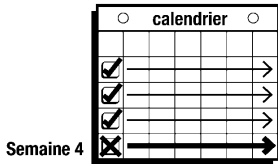
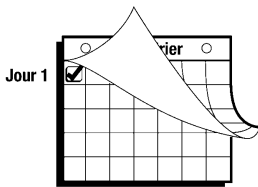
Le timbre ne doit pas être coupé, endommagé ou modifié de quelque façon que ce soit. Le fait de couper ou endommager le timbre, ou de modifier ses dimensions, peut en diminuer l'efficacité contraceptive.

Le lendemain du jour correspondant à la fin de la Semaine 4, on commence un nouveau cycle de quatre semaines en appliquant un nouveau timbre. On ne doit en aucun cas laisser passer plus de sept jours sans timbre entre les cycles posologiques.

Des essais cliniques ont démontré que les patientes qui avaient été randomisées pour recevoir EVRA ont pu observer le schéma posologique hebdomadaire plus facilement que celles qui devaient prendre chaque jour un contraceptif oral (voir *Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES*).

## Mode d'emploi

<p>1</p> 	<p>Si la patiente commence à utiliser EVRA pour la <b>première fois</b>, elle doit <b>attendre le premier jour de sa menstruation</b>. Elle peut choisir un début Premier jour ou un début Dimanche (voir ci-dessous). Le jour où elle appliquera son premier timbre sera le Jour 1. Son « Jour de changement du timbre » sera ce jour-là chaque semaine.</p>
<p>2</p> <p><b>CHOISISSEZ UNE OPTION :</b></p>  <p><input type="checkbox"/> <b>Début Premier jour</b> OU <input type="checkbox"/> <b>Début Dimanche</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pour un début <b>Premier jour</b> : la patiente doit appliquer son premier timbre pendant les premières 24 heures de sa menstruation.</li></ul> <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pour un début <b>Dimanche</b> : la patiente doit appliquer son premier timbre le premier dimanche qui suit le début de sa menstruation. Elle doit utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant la première semaine du nouveau cycle seulement. Si la menstruation commence un dimanche, le premier timbre doit être appliqué ce jour même. Aucune méthode de contraception supplémentaire n'est nécessaire.</li></ul> <p>Tant pour un début <b>Premier jour</b> que pour un début <b>Dimanche</b> : un contraceptif non hormonal supplémentaire (comme un condom ou un diaphragme) doit être utilisé pendant les 7 premiers jours consécutifs du premier cycle de traitement.</p>
<p>3</p> 	<p><b>Où appliquer le timbre.</b> Le timbre doit être appliqué sur une peau saine, propre, sèche et intacte, au niveau des fesses, de l'abdomen, de la partie supérieure et externe du bras ou du haut du torse, à un endroit où il n'y aura pas de frottement avec des vêtements ajustés. Il ne faut pas appliquer EVRA sur une peau rouge, irritée ou coupée, ni le mettre sur les seins.</p> <p>Pour éviter toute interférence avec les propriétés adhésives d'EVRA, il ne faut pas mettre de maquillage, de crème, de lotion, de poudre ou d'autre produit topique sur la peau à l'endroit où le timbre EVRA est présentement appliqué ou sera appliqué prochainement.</p>
<p>4</p> 	<p><b>Application du timbre EVRA</b></p> <p>On ouvre la pochette en papier d'aluminium en la déchirant le long du bord avec les doigts. On saisit fermement un coin du timbre et on le sort de la pochette avec précaution. Un timbre peut parfois coller à l'intérieur de la pochette - la patiente doit faire attention de ne pas retirer par mégarde la garniture transparente en sortant le timbre. On enlève ensuite la moitié de la garniture protectrice transparente. La patiente doit éviter de toucher la surface adhésive du timbre.</p>

<p>5</p> 	<p>On place le timbre sur la peau et on enlève l'autre moitié de la garniture. La patiente doit appuyer fermement sur le timbre avec la paume de la main pendant 10 secondes, en s'assurant que les bords adhèrent bien. Elle doit vérifier chaque jour que son timbre est bien collé.</p>
<p>6</p> 	<p>Le timbre se porte pendant 7 jours (une semaine). Le Jour de changement du timbre, le Jour 8, on enlève le timbre usagé et on en applique immédiatement un nouveau. Le timbre usagé renferme encore des hormones actives – il faut le plier soigneusement en deux, de sorte qu'il adhère à lui-même, avant de le jeter.</p>
<p>7</p> 	<p>Un nouveau timbre est appliqué la Semaine 2 (Jour 8) et à nouveau la Semaine 3 (Jour 15), le Jour de changement du timbre. Le changement de timbre peut se faire à n'importe quel moment le Jour de changement. Les timbres EVRA consécutifs doivent être appliqués à un endroit différent de la peau pour éviter toute irritation éventuelle, bien qu'on puisse utiliser la même région anatomique.</p>
<p>8</p> 	<p><b>La Semaine 4 est une semaine sans timbre (Jour 22 à Jour 28)</b> qui termine le cycle contraceptif de quatre semaines. La menstruation devrait survenir cette semaine-là.</p>
<p>9</p> 	<p><b>Le cycle suivant de quatre semaines commence</b> par l'application d'un nouveau timbre le Jour de changement du timbre habituel, le lendemain du Jour 28, quel que soit le jour du début ou de la fin de la menstruation.</p> <p>On ne doit en aucun cas laisser passer plus de 7 jours sans timbre entre les cycles posologiques.</p>

L'adhésivité du timbre a été évaluée indirectement par les taux de remplacement en cas de décollement partiel ou complet. L'expérience avec plus de 70 000 timbres EVRA portés à des fins de contraception pendant 6 à 13 cycles a montré que 4,7 % des timbres ont été remplacés, soit parce qu'ils s'étaient complètement décollés (1,8 %), soit parce qu'ils s'étaient décollés partiellement (2,9 %). De même, dans une petite étude sur le port du timbre dans des conditions d'effort physique intense, de température et d'humidité variables, moins de 2 % des timbres ont été remplacés en raison d'un décollement complet ou partiel.

Si le timbre EVRA se décolle partiellement ou complètement et qu'il reste décollé, la libération de médicament sera insuffisante.



### Si le timbre reste décollé, même partiellement

- **pendant moins d'un jour** (au maximum 24 heures), la patiente doit essayer de le remettre au même endroit ou le remplacer immédiatement par un nouveau timbre. Aucune méthode de contraception supplémentaire n'est nécessaire. Le Jour de changement du timbre restera le même.
- **pendant plus d'un jour (> 24 heures) OU si la patiente ne sait pas exactement depuis combien de temps le timbre s'est décollé, elle pourrait ne pas être protégée d'une grossesse.** Elle doit arrêter le cycle de contraception en cours et commencer immédiatement un nouveau cycle en appliquant un nouveau timbre. Elle a maintenant un nouveau Jour 1 et un nouveau Jour de changement du timbre. Elle doit utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant la première semaine du nouveau cycle seulement.

Il ne faut pas réappliquer un timbre s'il ne colle plus, s'il adhère à lui-même ou à une autre surface, si un corps étranger s'y est collé ou s'il s'est déjà décollé partiellement ou complètement auparavant. Si un timbre ne peut pas être remis en place, il faut appliquer immédiatement un nouveau timbre. Il ne faut utiliser aucun ruban adhésif ni bandage pour maintenir le timbre EVRA en place.

### Si la patiente oublie de changer son timbre

- **au début d'un cycle de timbres (Semaine 1/Jour 1) : elle pourrait ne pas être protégée d'une grossesse.** Elle doit appliquer le premier timbre de son nouveau cycle aussitôt qu'elle s'en aperçoit. Elle a maintenant un nouveau Jour de changement du timbre et un nouveau Jour 1. La patiente doit utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant la première semaine de son nouveau cycle.
- **au milieu d'un cycle de timbres (Semaine 2/Jour 8 ou Semaine 3/Jour 15) :**
  - pendant **un ou deux jours** (au maximum 48 heures), elle doit appliquer immédiatement un nouveau timbre. Le timbre suivant doit être appliqué le Jour de changement du timbre habituel. Aucune méthode de contraception supplémentaire n'est nécessaire.
  - pendant **plus de deux jours (> 48 heures), elle pourrait ne pas être protégée d'une grossesse.** Elle doit arrêter le cycle de contraception en cours et commencer immédiatement un nouveau cycle de quatre semaines en appliquant un nouveau timbre. Elle a maintenant un nouveau Jour de changement du timbre et un nouveau Jour 1. La patiente doit utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant une semaine.
- **à la fin du cycle de timbres (Semaine 4/Jour 22) :**

Si la patiente oublie d'enlever son timbre, elle doit le retirer aussitôt qu'elle s'en aperçoit. Le cycle suivant doit commencer le Jour de changement du timbre habituel, c'est-à-dire le lendemain du Jour 28. Aucune méthode de contraception supplémentaire n'est nécessaire.

**On ne doit en aucun cas laisser passer plus de sept jours sans timbre entre les cycles posologiques.** Si elle reste plus de sept jours sans porter de timbre, **la patiente pourrait ne pas**

**être protégée d'une grossesse** et doit utiliser une méthode de contraception supplémentaire en même temps pendant sept jours. Comme avec les contraceptifs oraux combinés, le risque d'ovulation augmente chaque jour qui passe après la période recommandée sans contraceptif. En cas de rapports sexuels pendant l'intervalle sans timbre, il faut envisager la possibilité de fécondation.

#### Ajustement du jour de changement

Si la patiente désire modifier le « Jour de changement du timbre », elle doit compléter le cycle en cours, et retirer le troisième timbre EVRA le jour approprié. Elle pourra alors choisir un nouveau « Jour de changement du timbre » pendant la semaine sans timbre, en appliquant un nouveau timbre le premier jour qu'elle désire. En aucun cas, ne doit-elle passer plus de 7 jours consécutifs sans timbre.

Plus l'intervalle sans timbre est court, plus élevé est le risque de saignements intermenstruels et de microrragies à la place du saignement de retrait attendu. **Cette pratique est prévue pour un changement unique et ne devrait pas être utilisée comme schéma posologique standard étant donné qu'on ne dispose pas de données sur l'innocuité à long terme lors de l'utilisation continue d'EVRA.**

#### Passage d'un contraceptif oral au timbre

Le traitement par EVRA doit commencer le premier jour du saignement de retrait. S'il n'y a pas de saignement de retrait dans les 5 jours qui suivent la prise du dernier comprimé actif (renfermant des hormones), il faut écarter la possibilité de grossesse avant le début du traitement par EVRA. Si le traitement commence après le premier jour du saignement de retrait, il faut utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire pendant sept jours. Si plus de sept jours s'écoulent après la prise du dernier comprimé actif, la patiente pourrait avoir eu une ovulation. Il faut avertir la patiente de consulter son médecin avant de commencer le traitement par EVRA.

#### Utilisation après l'accouchement

Les femmes qui choisissent de ne pas allaiter doivent commencer le traitement contraceptif par EVRA au moins quatre semaines après l'accouchement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologique**).

#### Utilisation après un avortement ou une fausse couche

Après un avortement ou une fausse couche survenant avant 20 semaines de grossesse, EVRA peut être instauré immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire si EVRA est instauré immédiatement. Sachez que l'ovulation peut survenir dans un délai de 10 jours à compter de l'avortement ou de la fausse couche.

Après un avortement ou une fausse couche survenant à 20 semaines de grossesse ou plus, EVRA peut être instauré soit le Jour 21 après l'avortement, soit le premier jour de la première menstruation spontanée, selon le jour qui arrive en premier. On ne connaît pas l'incidence de l'ovulation le Jour 21 qui suit un avortement (à 20 semaines de grossesse).

### En cas de vomissements ou de diarrhée

Contrairement aux contraceptifs oraux, la libération de la dose par application transdermique ne devrait pas être affectée par les vomissements. La libération de la dose ne devrait pas non plus être affectée par la diarrhée.

### En cas d'irritation de la peau

Si l'utilisation du timbre entraîne une irritation désagréable, on peut appliquer un nouveau timbre à un nouvel endroit jusqu'au prochain Jour de changement du timbre. Il ne faut porter qu'un seul timbre à la fois.

## **Instructions supplémentaires pour tous les schémas posologiques**

Les saignements intermenstruels, les microrragies et l'aménorrhée sont des raisons fréquentes de l'abandon des contraceptifs hormonaux par les patientes.

### Saignements intermenstruels ou microrragies

En cas de saignements intermenstruels ou de microrragies (saignements survenant pendant la période d'application d'EVRA), le traitement doit être poursuivi. Ce type de saignements disparaît en général après les premiers cycles d'utilisation. Il faut toutefois envisager des causes non fonctionnelles et, dans les cas de saignements vaginaux persistants ou récurrents de cause indéterminée, des mesures diagnostiques adéquates sont indiquées afin d'écartier la possibilité d'une grossesse ou d'une affection maligne. Si une cause pathologique a été exclue, le problème pourrait se résoudre avec le temps ou avec le passage à une autre formulation. Le passage à un contraceptif hormonal ayant une teneur plus élevée en œstrogène, bien que potentiellement utile pour minimiser l'irrégularité menstruelle, ne doit être effectué qu'en cas de nécessité, étant donné que cela pourrait accroître le risque de thrombo-embolie.

### Aménorrhée

Utilisation des contraceptifs hormonaux en cas d'absence de menstruation :

1. Si la femme n'a pas respecté le schéma prescrit, il faut exclure la possibilité de grossesse au moment de la première absence de menstruation.
2. Si EVRA a été utilisé correctement, l'absence de saignement de retrait (saignement qui devrait survenir pendant la semaine sans timbre) n'indique pas nécessairement une grossesse. Si la femme a respecté le schéma prescrit et n'a pas de menstruation pendant un seul cycle, elle doit continuer à utiliser le timbre contraceptif et en appliquer un nouveau le prochain Jour de changement prévu. Si la femme a respecté le schéma prescrit et n'a pas de menstruation pendant deux cycles de suite, il faut exclure la possibilité d'une grossesse avant de continuer l'utilisation des contraceptifs hormonaux.

## **SURDOSAGE**

On n'a pas signalé d'effet nocif grave à la suite de l'ingestion accidentelle de fortes doses de contraceptifs hormonaux. Le surdosage peut entraîner des nausées et des vomissements. Des saignements de retrait peuvent se produire chez les femmes. En cas de surdosage soupçonné, on

devrait enlever tous les systèmes de contraception transdermiques et administrer un traitement symptomatique.

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

Le système transdermique EVRA (norelgestromine et éthinylestradiol), dont la surface de contact mesure 20 cm<sup>2</sup>, est un mince système transdermique de type matriciel comprenant trois couches. Chaque système transdermique contient 6,0 mg de norelgestromine et 0,60 mg d'éthinylestradiol (EE). L'exposition systémique (telle que mesurée par l'aire sous la courbe [ASC] et la concentration à l'état d'équilibre [C<sub>SS</sub>]) à la NGMN et à l'EE pendant l'utilisation d'EVRA sont comparables aux valeurs obtenues avec un contraceptif oral renfermant 250 µg de norgestimate et 33 µg d'EE, alors que les concentrations maximales (C<sub>max</sub>) sont inférieures à celles obtenues avec ce même contraceptif oral.

Chaque système transdermique EVRA comprend trois couches :

1. L'enveloppe extérieure est constituée d'une pellicule souple de couleur beige se composant d'une couche externe en polyéthylène pigmenté de faible densité et d'une couche interne en polyester. Elle fournit un support structural et protège la couche adhésive intermédiaire contre le milieu ambiant.
2. La couche intermédiaire contient les ingrédients inactifs suivants : adhésif en polyisobutylène/polybutène, crospovidone, textile en polyester non tissé et lactate de lauryle. Les ingrédients actifs de cette couche sont les hormones norelgestromine et EE.
3. La troisième couche est une garniture protectrice; c'est une pellicule transparente en téréphtalate de polyéthylène, avec un revêtement en polydiméthylsiloxane du côté qui est en contact avec la couche adhésive intermédiaire. Cette garniture protège la couche adhésive durant l'entreposage et s'enlève juste avant l'application du timbre.

La surface externe de l'enveloppe extérieure porte l'inscription « EVRA™ 150/20 » marquée à chaud.

### **Pharmacodynamie**

La norelgestromine est le progestatif actif en grande partie responsable de l'activité progestative qui se produit chez la femme après l'application d'EVRA. La norelgestromine est également le principal métabolite actif qui est produit à la suite de l'administration, par voie orale, de norgestimate (NGM), composante progestative des contraceptifs oraux des marques CYCLEN\* (norgestimate et éthinylestradiol) et TRI-CYCLEN\* (norgestimate et éthinylestradiol).

Les contraceptifs oraux combinés agissent grâce à la suppression de la gonadotrophine. Bien que le principal mécanisme de cette action soit l'inhibition de l'ovulation, il se produit d'autres transformations, comme l'épaississement de la glaire cervicale (qui rend plus difficile la

pénétration du sperme dans l'utérus) et la modification de l'endomètre (qui réduit la probabilité d'implantation).

Des études sur la liaison aux récepteurs et aux globulines liant les hormones sexuelles humaines (SHBG), ainsi que d'autres études menées chez les animaux et les humains, ont montré que le norgestimate et la norelgestromine présentent tous les deux une forte activité progestative et une androgénicité intrinsèque minimale. La norelgestromine administrée par voie transdermique, en association avec l'éthinylestradiol, ne neutralise pas l'augmentation des SHBG provoquée par l'œstrogène, ce qui entraîne des taux plasmatiques de testostérone libre moins élevés qu'au départ.

## **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Après l'application d'EVRA, la norelgestromine et l'EE apparaissent tous deux rapidement dans le sérum, atteignent un plateau en 48 heures environ et demeurent à un état d'équilibre approximatif durant toute la période d'utilisation du timbre. Les concentrations  $C_{ss}$  pour la norelgestromine et l'EE pendant une semaine d'utilisation du timbre sont d'environ 0,8 ng/ml et 50 pg/ml, respectivement, et sont généralement concordantes entre toutes les études et tous les sites d'application. Ces concentrations  $C_{ss}$  se situent bien à l'intérieur de l'intervalle de référence pour la norelgestromine (0,6 à 1,2 ng/ml) et l'EE (25 à 75 pg/ml) qui a été établi d'après les concentrations  $C_{moy}$  chez 90 % des femmes prenant CYCLEN\*. Ces chiffres ont été obtenus à partir de l' $ASC_{0-t}$  pour ces analytes, à l'aide de données relatives à l'état d'équilibre suivant l'administration de ces contraceptifs oraux à base de NGM/EE.

L'absorption de norelgestromine et d'EE après l'application d'EVRA sur l'abdomen, la fesse, la partie supérieure et externe du bras et le haut du torse (sauf les seins) a été évaluée dans le cadre d'une étude croisée. Les résultats de cette étude ont indiqué que la  $C_{ss}$  et l'ASC pour chaque analyte étaient équivalentes lors de l'application sur les fesses, le haut du bras et le haut du torse. Même si les valeurs de la  $C_{ss}$  pour l'application sur l'abdomen se situaient à l'intérieur de l'intervalle de référence pour les utilisatrices de contraceptifs oraux à base de 35 µg d'EE et 250 µg de NGMN, les strictes exigences au niveau de la bioéquivalence pour l'ASC n'ont pas été satisfaites pour l'abdomen dans cette étude. Cependant, dans une autre étude pharmacocinétique à groupes parallèles avec sites d'application variés, la  $C_{ss}$  et l'ASC pour les fesses et l'abdomen n'ont pas été statistiquement différentes. Dans une étude de dosage, EVRA a causé une suppression efficace de l'ovulation après une application sur l'abdomen. Par conséquent, les quatre sites sont équivalents sur le plan thérapeutique.

L'absorption de norelgestromine et d'EE suivant l'application d'EVRA a été étudiée dans les conditions d'un club de santé (possédant sauna, bain tourbillon et tapis roulant) et dans un bain d'eau froide. D'après les résultats obtenus pour la norelgestromine, il n'y a pas eu d'effets significatifs sur la  $C_{ss}$  ou l'ASC comparativement à une utilisation normale du timbre. Dans le cas de l'EE, on a observé de légères augmentations avec l'utilisation du sauna, du bain tourbillon et du tapis roulant; cependant, les valeurs de la  $C_{ss}$  après ces traitements se situaient à l'intérieur de l'intervalle de référence. L'eau froide n'a pas eu d'effet significatif sur ces paramètres. Les concentrations sériques de l'estradiol pourraient théoriquement augmenter chez des patientes

présentant de la fièvre. On ne sait pas à l'heure actuelle si une augmentation de la température entraîne des conséquences cliniques. Étant donné le risque théorique d'exposition accrue à l'éthinylestradiol, on devrait informer toutes les femmes utilisatrices d'éviter d'exposer le point d'application du timbre EVRA à des sources directes de chaleur externe telles que : coussins chauffants, couvertures chauffantes, matelas d'eau chauffés, lampes chauffantes, bouillottes, saunas, bains à remous chauds, exposition intensive au soleil, etc. (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Effets du médicament sur le style de vie**).

Dans des études avec doses multiples, on a constaté que la  $C_{ss}$  et l'ASC pour la norelgestromine et l'EE avaient légèrement augmenté avec le temps par rapport à la Semaine 1 du Cycle 1. Dans le cadre d'une étude portant sur trois cycles, ces paramètres pharmacocinétiques ont atteint l'état d'équilibre durant toute la période des trois semaines du Cycle 3 (voir Tableau 1.4, Figures 1.1 et 1.2).

**Tableau 1.4 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (ÉT) de la norelgestromine et de l'éthinylestradiol après trois cycles consécutifs de port d'EVRA sur la fesse**

Analyte	Paramètre	Cycle 1 Semaine 1	Cycle 3 Semaine 1	Cycle 3 Semaine 2	Cycle 3 Semaine 3
Norelgestromine	$C_{ss}$ <sup>a</sup>	0,70 (0,28)	0,70 (0,29)	0,80 (0,23)	0,70 (0,32)
	ASC <sub>0-168</sub> <sup>b</sup>	107 (44,2)	105 (45,5)	132 (57,1)	120 (52,8)
	$t_{1/2}$ <sup>c</sup>	nc	nc	nc	32,1 (12,9)
EE	$C_{ss}$ <sup>d</sup>	46,4 (17,9)	47,6 (17,3)	59,0 (25,1)	49,6 (27,0)
	ASC <sub>0-168</sub> <sup>e</sup>	6 796 (2 673)	7 160 (2 893)	10 054 (4 205)	8 840 (5 176)
	$t_{1/2}$ <sup>c</sup>	nc	nc	nc	21,0 (9,07)

<sup>a</sup> ng/ml    <sup>b</sup> ng•h/ml    <sup>c</sup> h    <sup>d</sup> pg/ml    <sup>e</sup> pg•h/ml    nc = non calculé

Figure 1.1 : Concentrations sériques moyennes de norelgestromine (NGMN) (ng/ml) chez des femmes volontaires en bonne santé après l'application d'EVRA sur la fesse pendant trois cycles consécutifs (les pointillés horizontaux indiquent l'intervalle de référence; la flèche verticale en pointillé indique le moment du retrait du timbre)

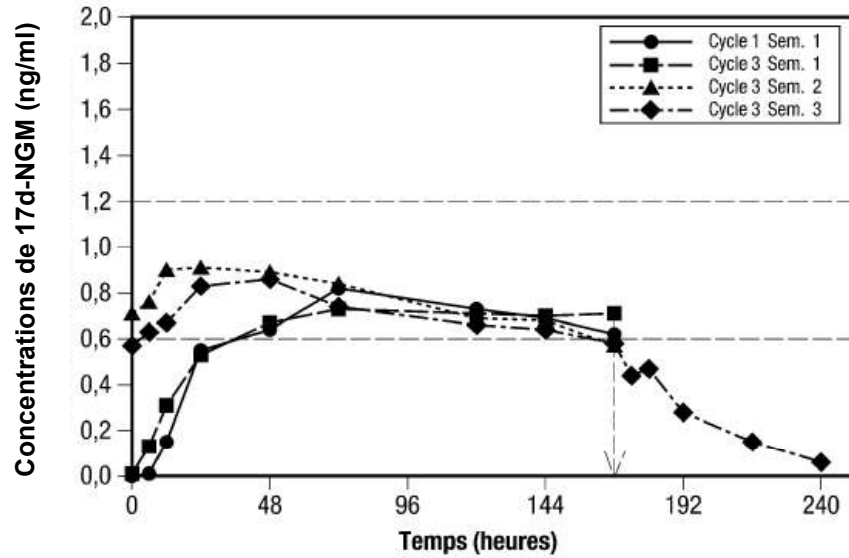
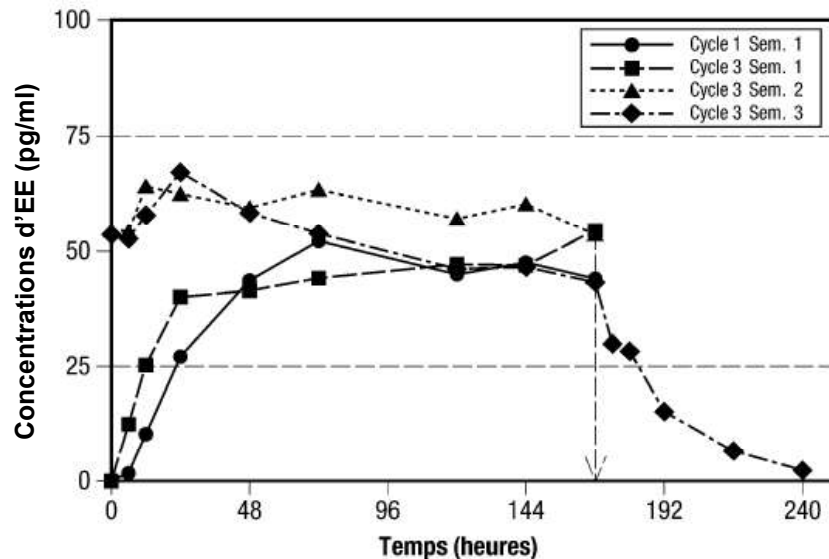
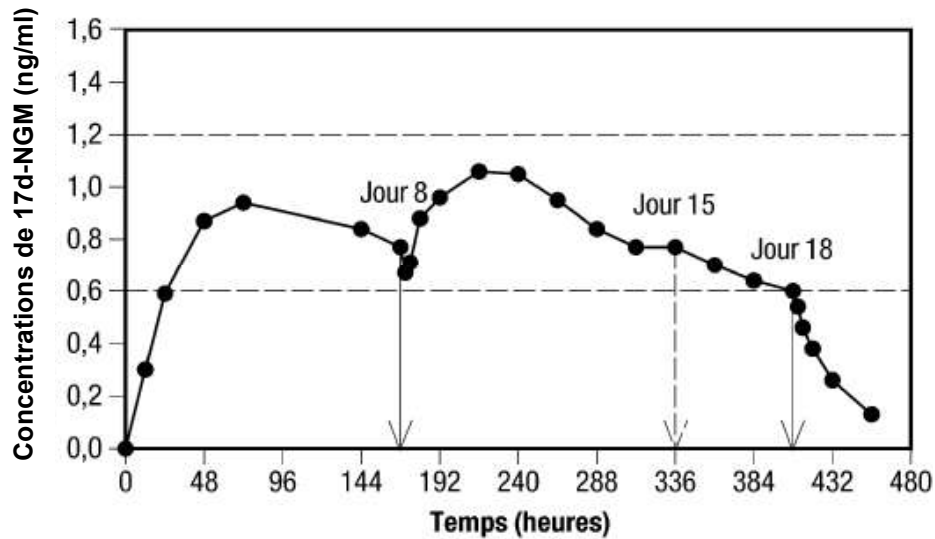


Figure 1.2 : Concentrations sériques moyennes d'EE (pg/ml) chez des femmes volontaires en bonne santé après le port d'EVRA sur la fesse pendant trois cycles consécutifs (les pointillés horizontaux indiquent l'intervalle de référence; la flèche verticale en pointillé indique le moment du retrait du timbre)



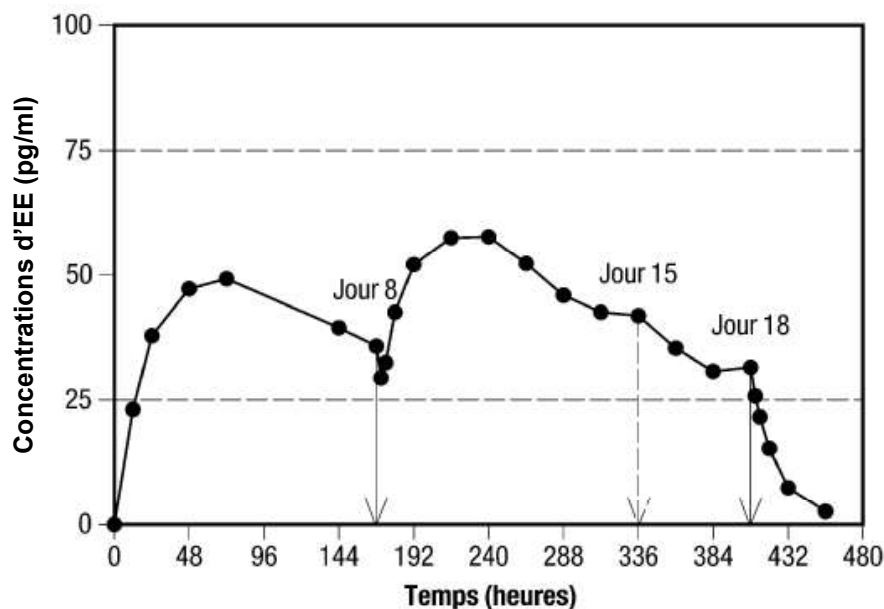
Les résultats d'une étude sur l'utilisation d'EVRA pendant 7 jours et 10 jours consécutifs indiquent que les  $C_{ss}$  cibles de norelgestromine et d'EE ont été maintenues durant une prolongation de l'utilisation d'EVRA de 3 jours. Ces constatations semblent indiquer que l'efficacité clinique serait maintenue même si on omettait de changer le timbre pendant 2 jours complets (voir Figures 1.3 et 1.4).

**Figure 1.3 :** Concentrations sériques moyennes de NGMN (ng/ml) après le port d'EVRA sur l'abdomen pendant 7 jours et 10 jours (les pointillés horizontaux indiquent l'intervalle de référence; les flèches verticales en continu, le moment précis du retrait du timbre; et la flèche verticale en pointillé, le moment théorique du retrait du timbre dans le cadre d'une utilisation normale)





**Figure 1.4 :** Concentrations sériques moyennes d'EE (pg/ml) après le port d'EVRA sur l'abdomen pendant 7 jours et 10 jours (les pointillés horizontaux indiquent l'intervalle de référence; les flèches verticales en continu, le moment précis du retrait du timbre; et la flèche verticale en pointillé, le moment théorique du retrait du timbre dans le cadre d'une utilisation normale).



**Distribution :** La norelgestromine et le norgestrel (métabolite sérique de la norelgestromine) sont fortement liés (> 97 %) aux protéines plasmatiques. La norelgestromine est liée à l'albumine et non aux SHBG, tandis que le norgestrel est lié principalement aux SHBG, ce qui limite son activité biologique. L'EE est fortement lié à l'albumine plasmatique.

**Métabolisme :** Comme EVRA est administré par voie transdermique, on évite le métabolisme de premier passage (par le tractus gastro-intestinal et/ou le foie) de la norelgestromine et de l'EE que l'on doit prévoir avec l'administration orale. Il se produit une métabolisation hépatique de la norelgestromine et les métabolites comprennent notamment le norgestrel, qui est fortement lié aux SHBG, ainsi que divers métabolites hydroxylés et conjugués. L'EE est également métabolisé en divers produits hydroxylés et en leurs sulfoconjugués et glycuconjugués.

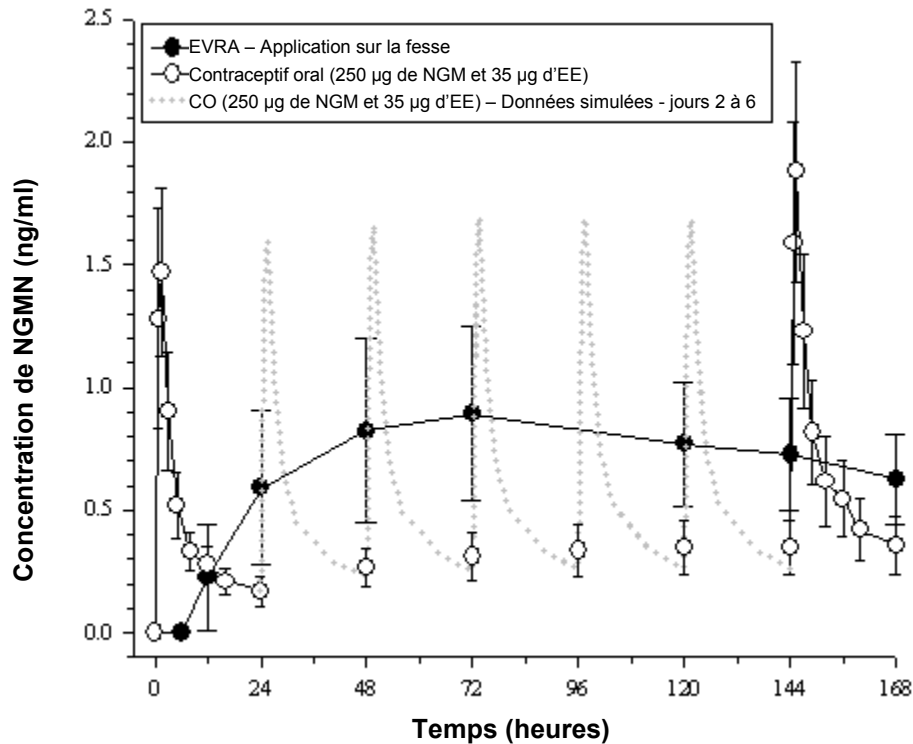
**Excrétion :** Après le retrait du système transdermique, la cinétique d'élimination de la norelgestromine et de l'EE est concordante entre toutes les études, la demi-vie étant approximativement de 28 heures et de 17 heures, respectivement. Les métabolites de la norelgestromine et de l'EE sont éliminés dans les urines et les selles.

#### Comparaison des contraceptifs oraux et transdermiques

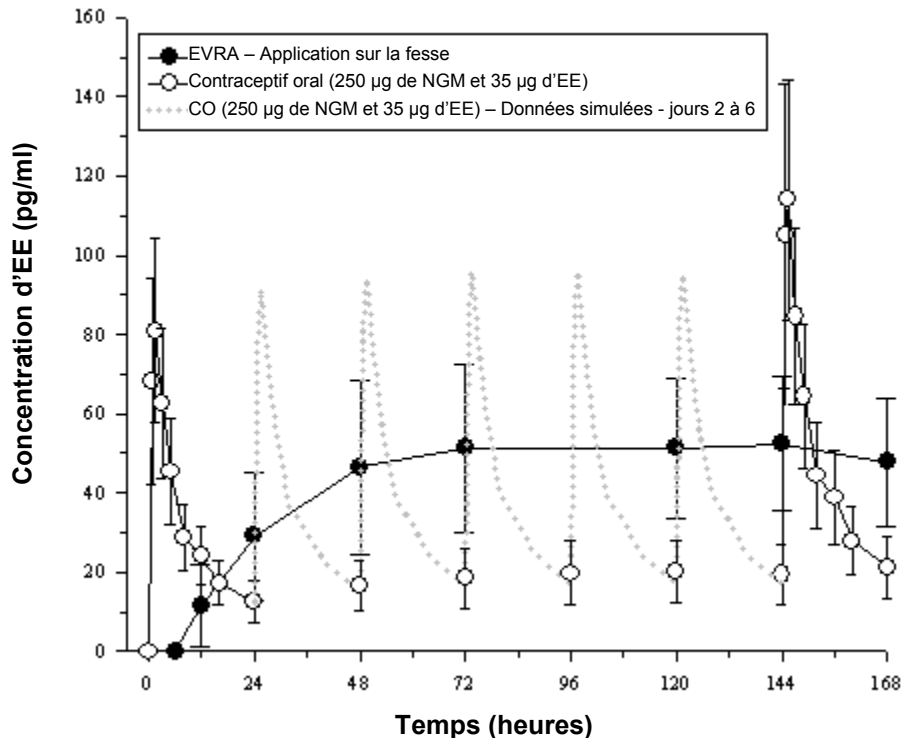
Comme les profils pharmacocinétiques des contraceptifs hormonaux combinés de type oral et transdermique sont différents, il faut être prudent en faisant une comparaison directe de paramètres pharmacocinétiques.

Le timbre contraceptif EVRA a été conçu pour libérer de l'EE et de la NGMN sur une période de sept jours alors que les contraceptifs oraux (renfermant 250 µg de NGM et 35 µg d'EE) sont administrés tous les jours. Les Figures 1.5 et 1.6 présentent les profils pharmacocinétiques moyens pour le NGM et l'EE après l'administration d'un contraceptif oral (renfermant 250 µg de NGM et 35 µg d'EE) par rapport aux valeurs obtenues avec le port du timbre EVRA (renfermant 6 mg de NGMN et 0,60 mg d'EE) pendant sept jours chez 54 volontaires saines.

**Figure 1.5** Profils moyens de concentration sérique en fonction du temps de la NGMN après administration une fois par jour d'un contraceptif oral pendant sept jours ou port du timbre EVRA sur la fesse chez des volontaires saines



**Figure 1.6** Profils moyens de concentration sérique en fonction du temps de l'EE après administration une fois par jour d'un contraceptif oral pendant sept jours ou port du timbre EVRA sur la fesse chez des volontaires saines



Le tableau 1.5 présente les paramètres pharmacocinétiques moyens (% CV) pour la NGMN et l'EE.

**Tableau 1.5 :** Paramètres pharmacocinétiques moyens (% CV) et à l'état d'équilibre pour la NGMN et l'EE après l'application du timbre EVRA et l'administration une fois par jour d'un contraceptif oral (renfermant 250 µg de NGM et 35 µg d'EE) chez des volontaires saines

Paramètre	EVRA <sup>d</sup>	CONTRACEPTIF ORAL <sup>e</sup>
<u>NGMN<sup>a</sup></u>		
C <sub>max</sub> (ng/ml)	0,934 (37,7)	1,95 (21,3)
ASC <sub>0-168</sub> (ng•h/ml)	118 (36,9)	108 (21,5) <sup>b</sup>
C <sub>SS</sub> (ng/ml)	0,768 (34,0)	0,663 (25,1) <sup>c</sup>
<u>EE</u>		
C <sub>max</sub> (pg/ml)	58,5 (38,1)	118 (28,7)
ASC <sub>0-168</sub> (pg•h/ml)	7 289 (35,8)	7 226 (28,3) <sup>b</sup>
C <sub>SS</sub> (ng/ml)	49,9 (34,8)	45,2 (27,8) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Le NGM est métabolisé rapidement en NGMN après l'administration orale

<sup>b</sup> Exposition hebdomadaire moyenne, calculée comme ASC<sub>24</sub> x 7

<sup>c</sup> C<sub>moy</sub>

<sup>d</sup> Jours 1 à 7

<sup>e</sup> Semaine 1

En général, la  $C_{max}$  a affiché des valeurs de NGMN et d'EE deux fois plus élevées chez les sujets recevant le contraceptif oral que chez ceux recevant EVRA, tandis que l'exposition globale (ASC et  $C_{ss}$ ) était comparable entre les deux groupes. La variabilité des paramètres pharmacocinétiques d'un sujet à l'autre (% CV) après l'absorption à partir d'EVRA était plus élevée que la variabilité déterminée pour le contraceptif oral. Les profils pharmacocinétiques moyens sont différents entre les deux produits et il faut faire preuve de prudence lorsqu'on fait une comparaison directe des paramètres pharmacocinétiques.

La portée clinique des différences de profils pharmacocinétiques et de réponses pharmacodynamiques entre les voies d'administration transdermique et orale est inconnue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités**).

### **Populations et états pathologiques particuliers**

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

On a évalué les effets de l'âge, du poids corporel, de la surface corporelle et de la race sur la pharmacocinétique de la norelgestromine et de l'EE chez 230 femmes en bonne santé, provenant de neuf études pharmacocinétiques avec application unique d'EVRA et port pendant sept jours. Tant pour la norelgestromine que pour l'EE, l'augmentation de l'âge, du poids corporel et de la surface corporelle a été associée à une légère diminution de la  $C_{ss}$  et de l'ASC. Cependant, on ne peut attribuer à ces paramètres démographiques qu'une faible partie (10 à 20 %) de la variabilité globale de la pharmacocinétique de la norelgestromine et de l'EE suivant l'application d'EVRA. La race n'a eu aucun effet significatif dans le cas des Blancs, des Hispaniques et des Noirs.

**Insuffisance hépatique :** Aucune étude concernant EVRA n'a été menée chez des femmes atteintes d'une déficience hépatique. L'emploi d'EVRA est contre-indiqué chez des patientes atteintes d'un dysfonctionnement hépatique (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Insuffisance rénale :** Aucune étude concernant EVRA n'a été menée chez les femmes atteintes d'une déficience rénale.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver entre 15 et 30 °C. Ne pas réfrigérer ni congeler. Garder les timbres dans leur pochette protectrice à l'intérieur de la boîte d'origine. Appliquer le timbre dès sa sortie de l'emballage.

Garder les systèmes transdermiques neufs et usagés hors de la portée des enfants et des animaux familiers.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

### **Comment se débarrasser d'EVRA**

Le système transdermique usagé contient encore des hormones actives. Le système transdermique usagé doit être plié soigneusement en deux de sorte que le côté adhésif adhère à lui-même, et jeté au rebut en s'assurant qu'il reste hors de la portée des enfants et des animaux familiers. Les ingrédients hormonaux actifs restant dans les timbres peuvent avoir des effets nocifs s'ils atteignent un milieu aquatique. Par conséquent, on ne doit pas jeter de timbres usagés ou non usagés dans les toilettes ou les déposer dans des systèmes d'évacuation de déchets liquides.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes posologiques et conditionnement**

Le système transdermique EVRA (norelgestromine et éthinylestradiol) est présenté en boîtes de trois systèmes chacune. Chaque système est scellé dans une pochette protectrice et porte l'inscription « EVRA™ 150/20 » marquée à chaud.

### **Composition**

Enveloppe extérieure : Couche externe en polyéthylène pigmenté de faible densité et couche interne en polyester.

Couche intermédiaire : Composants actifs : 6,00 mg de norelgestromine et 0,60 mg d'éthinylestradiol. Composants inactifs : adhésif en polyisobutylène/polybutène, crospovidone, textile en polyester non tissé, lactate de lauryle.

Garniture protectrice : Pellicule de téréphtalate de polyéthylène avec un revêtement de polydiméthylsiloxane sur un côté.

Le système transdermique EVRA ne contient aucun composant métallique.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

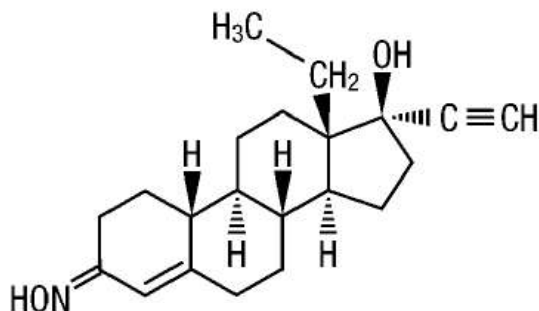
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : norelgestromine

Nom chimique : (17 $\alpha$ )-17-hydroxy-13-éthyl-18,19-dinorprégn-4-en-20-yn-3-one-3-oxime  
18,19-dinorprégn-4-en-20-yn-3-one, 13-éthyl, 17-hydroxy, 3-oxime,  
(17 $\alpha$ )

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{21}H_{29}NO_2$   
327,47

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La norelgestromine est une poudre cristalline blanche ou presque blanche.

Coefficient de partage : 2,70

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, franchement soluble dans l'éthanol et l'acétone, et peu soluble dans le chlorure de méthylène.

Point de fusion : Comme le 17d-NGM est un mélange d'isomères « *syn* » et « *anti* », son point de fusion varie entre 174 et 185 °C.

Nom propre : éthinylestrodiol

DCI : Éthinylestrodiol

Ph. eur. : Ethinylestrodiol, Ethinylestrodiolum

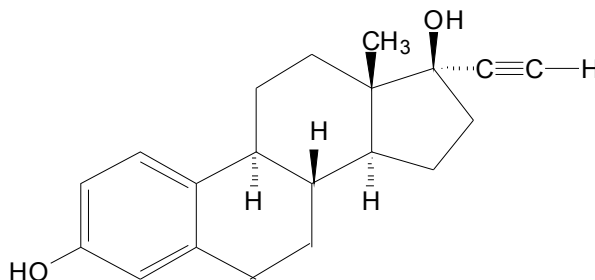
USP, USAN : Ethinyl Estradiol

BAN : Ethinyloestradiol

Nom chimique : 19-norprégna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol, (17 $\alpha$ )-  
19-nor-17 $\alpha$ -prégna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol  
(17)- $\alpha$ -éthynyl-1,3,5(10)-estratrien-3,17-diol  
19-éthynyl-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 $\beta$ -diol

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'éthinylestrodiol est une poudre cristalline blanche ou blanc légèrement jaunâtre.

Coefficient de partage : 1,69

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, franchement soluble dans l'éthanol, l'acétone, le dioxane et l'éther diéthylique. Soluble dans le chloroforme.

Point de fusion : 180 à 186 °C; l'EE forme un hémihydrate stable, caractérisé par un point de fusion d'environ 140 à 150 °C.

## ESSAIS CLINIQUES

Trois essais de phase III sur des contraceptifs (CONT-002, CONT-003, CONT-004), portant sur 4 578 femmes et 31 026 cycles, ont été menés dans le monde. Au total, 3 319 femmes ont reçu EVRA (norelgestromine et éthinylestradiol). L'indice de Pearl global pour EVRA dans ces études était de 0,88. Des analyses ont été effectuées en vue de déterminer si, dans les études de phase III (n = 3 319), les caractéristiques démographiques (âge, race et poids) étaient associées à la grossesse. Les analyses n'ont indiqué aucune association entre la grossesse et l'âge ou la race. En ce qui concerne le poids, cinq des 15 grossesses signalées avec EVRA touchaient des femmes dont le poids corporel au départ était  $\geq 90$  kg (198 lb), groupe qui représentait < 3 % de la population à l'étude. Au-dessous de 90 kg, il n'y avait aucune association apparente entre le poids corporel et le taux de grossesse. Bien qu'on puisse expliquer seulement 10 à 20 % de la variabilité des données pharmacocinétiques par le poids (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières**), la proportion plus élevée de grossesses chez les femmes de 90 kg et plus était statistiquement significative et semble indiquer qu'EVRA pourrait être moins efficace chez ces femmes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Poids corporel  $\geq 90$  kg**).

Dans l'essai comparatif nord-américain, 811 femmes ont reçu EVRA et 605 femmes ont reçu TRIPHASIL<sup>®</sup> (lévonorgestrel et éthinylestradiol), un contraceptif oral à schéma triphasique. On a administré 50 µg de lévonorgestrel et 30 µg d'EE pendant six jours durant la phase I, puis 75 µg de lévonorgestrel et 40 µg d'EE pendant cinq jours durant la phase II, et 125 µg de lévonorgestrel et 30 µg d'EE pendant 10 jours durant la phase III. Dans cet essai, l'indice de Pearl était de 1,24 pour EVRA et de 2,18 pour TRIPHASIL<sup>®</sup>.

L'observance du schéma posologique a été meilleure avec EVRA qu'avec les contraceptifs oraux dans deux essais comparatifs adéquats et bien contrôlés (CONT-001 et CONT-004), soit 89 % et 79 % respectivement.

Parmi plus de 3 000 femmes qui ont utilisé EVRA pendant des périodes allant jusqu'à 13 cycles, le changement moyen de poids corporel entre le début et la fin du traitement a été une augmentation de moins d'une livre. Dans un essai contrôlé par placebo portant sur neuf cycles, il n'y a eu aucune différence entre EVRA et le placebo pour ce qui est du changement moyen de poids corporel entre le début et la fin du traitement.

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

### **Grossesses signalées pour 100 femmes par année**

Pilule combinée	moins de 1 à 2
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Condom avec spermicide (gelée ou mousse)	1 à 6
Minipilule	3 à 6
Condom	2 à 12



Diaphragme avec spermicide (gelée ou mousse)	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Capot cervical avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique ou toute autre méthode du rythme calendaire	2 à 20
Aucune contraception	60 à 85

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie non clinique

La norelgestromine est le principal métabolite actif obtenu après la prise orale de norgestimate (NGM). Des études approfondies *in vivo* et *in vitro* ont été réalisées avec la norelgestromine, le norgestimate et l'EE administrés par voie orale, seuls ou en association. Les tableaux 2.1 et 2.2 présentent les résultats obtenus avec la norelgestromine (17d-NGM) et l'association NGM-EE.

**Tableau 2.1 : Effets pharmacologiques du 17-déacétylnorgestimate (17d-NGM)**

Effets pharmacologiques	Méthodes	Résultats																		
Activité progestative	Test Clauberg pour mesurer la capacité à stimuler l'endomètre de lapines immatures amorcées à l'œstrogène.	La réponse et le niveau d'activité du 17d-NGM ont été similaires à ceux du norgestimate (NGM). Le 3-céto-norgestimate et le lévonorgestrel ont été 3,39 et 4,92 fois plus actifs que le NGM, respectivement.																		
	Liaison aux récepteurs de la progestine pour mesurer le déplacement de <sup>3</sup> H-R50200 (un ligand de progestine synthétique) des récepteurs de progestine isolés d'utérus de lapines. De l'albumine de sérum de bœuf (ASB) à 0,01 % ou 0,1 % a été ajoutée aux solutions testées pour prévenir la fixation des substances testées au verre de laboratoire.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Substance testée</th> <th>CI<sub>50</sub> (nM)</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>17d-NGM<sup>a</sup></td> <td>2,82*</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>NGM</td> <td>5,01*</td> <td>*en présence d'ASB à 0,1 %</td> </tr> <tr> <td>3-céto-norgestimate<sup>a</sup></td> <td>0,83*</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Lévonorgestrel<sup>a</sup></td> <td>0,71*</td> <td>**en présence d'ASB à 0,01 %</td> </tr> <tr> <td>Progesterone</td> <td></td> <td>1,87**</td> </tr> </tbody> </table>	Substance testée	CI <sub>50</sub> (nM)		17d-NGM <sup>a</sup>	2,82*	-	NGM	5,01*	*en présence d'ASB à 0,1 %	3-céto-norgestimate <sup>a</sup>	0,83*	-	Lévonorgestrel <sup>a</sup>	0,71*	**en présence d'ASB à 0,01 %	Progesterone		1,87**
		Substance testée	CI <sub>50</sub> (nM)																	
		17d-NGM <sup>a</sup>	2,82*	-																
NGM	5,01*	*en présence d'ASB à 0,1 %																		
3-céto-norgestimate <sup>a</sup>	0,83*	-																		
Lévonorgestrel <sup>a</sup>	0,71*	**en présence d'ASB à 0,01 %																		
Progesterone		1,87**																		
Activité androgénique	Mesure de la stimulation de la croissance de la face antérieure de la prostate dans des groupes de rats castrés ayant reçu des doses orales et sous-cutanées pendant 7 jours.	L'activité androgénique du 17d-NGM n'a pas été statistiquement différente de celle du NGM. Le 3-céto-norgestimate et le lévonorgestrel ont été significativement plus androgéniques que le NGM.																		
	Liaison aux récepteurs androgéniques pour mesurer le déplacement de la 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone radiomarquée des récepteurs androgéniques isolés provenant de la face antérieure de prostates de rats. De l'ASB à 0,1 % a été ajoutée aux solutions testées pour prévenir la fixation des substances testées au verre de laboratoire.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Substance testée</th> <th>CI<sub>50</sub> (nM)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>17d-NGM<sup>a</sup></td> <td>156</td> </tr> <tr> <td>NGM</td> <td>857</td> </tr> <tr> <td>3-céto-norgestimate<sup>a</sup></td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>Lévonorgestrel<sup>a</sup></td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Dihydrotestostérone</td> <td>2,2</td> </tr> </tbody> </table>	Substance testée	CI <sub>50</sub> (nM)	17d-NGM <sup>a</sup>	156	NGM	857	3-céto-norgestimate <sup>a</sup>	78	Lévonorgestrel <sup>a</sup>	11	Dihydrotestostérone	2,2						
Substance testée	CI <sub>50</sub> (nM)																			
17d-NGM <sup>a</sup>	156																			
NGM	857																			
3-céto-norgestimate <sup>a</sup>	78																			
Lévonorgestrel <sup>a</sup>	11																			
Dihydrotestostérone	2,2																			
Activité anti-ovulatoire	Examen des oviductes de rates ayant reçu du 17d-NGM ou du NGM par voie orale ou sous-cutanée, pour la recherche d'œufs. Les rates ont reçu le produit les matins des périodes de métœstrus, de diœstrus et de proœstrus.	<u>Nombre de rates avec ovulation/10 rates traitées</u>																		
			mg/kg :	1010	0,062	0,126	0,2589	0,053	1,0											
		Orale	17d-NGM :		-				3											
			NGM :		-				2											
		s.-c.	17d-NGM :		8				-											
	NGM :			10			-													

<sup>a</sup> Métabolite du norgestimate

CI<sub>50</sub> = concentration de la substance testée correspondant à une inhibition de 50 % sur la courbe de réponse à régression linéaire; s.-c. = sous-cutané

**Tableau 2.2 : Effets pharmacologiques du norgestimate/éthinyloestradiol (NGM/EE)**

<b>Effets pharmacologiques</b>	<b>Méthodes</b>	<b>Résultats</b>
Activité anti-ovulatoire	Recherche d'œufs dans les oviductes.	L'EE seul n'a pas eu d'effet inhibiteur sur le nombre de rates ayant des ovulations. Le NGM seul et l'association NGM/EE à raison de 0,5 mg/kg ont totalement inhibé l'ovulation. Des doses de 0,25 mg/kg ont entraîné une inhibition partielle de l'ovulation.
	Recherche d'œufs dans les oviductes.	Le NMG seul à raison de 250, 500 et 1 000 µg/kg a inhibé l'ovulation chez 30, 60 et 100 % des rates, respectivement. L'EE administré seul à la dose de 140 µg/kg n'a eu aucun effet. À certaines doses, l'association NGM/EE a entraîné une inhibition plus marquée de l'ovulation que le NGM seul.
	Recherche d'œufs dans les oviductes. Vérification de la cytologie vaginale des rates.	Le NGM administré seul à raison de 0,25; 0,5; 1,0 et 2,0 mg/kg a inhibé l'ovulation chez 20, 30, 60 et 100 % des animaux, respectivement. L'EE seul a inhibé l'ovulation de 50 % à une dose de 270 µg/kg, mais n'a eu aucun effet aux doses plus faibles. L'association NGM/EE a été environ 2,8 fois plus active que le NGM seul à des doses de 30, 90 et 270 mg/kg d'EE.
Activité progestative	Examen du contenu utérin de rates et de cobayes femelles pour établir le nombre d'implantations après administration orale (rapport NGM/EE : 10:1).	L'association NGM/EE à raison de 2,0 mg/kg chez la rate et de 0,1 mg/kg chez le cobaye femelle a entraîné l'échec de l'implantation. Le NGM utilisé seul à des doses équivalentes n'a eu aucun effet, ce qui confirme que les effets anti-fécondation étaient dus à l'EE.
	Dosage Clauberg pour mesurer la capacité à stimuler l'endomètre chez des lapines immatures (rapport NGM/EE : 10:1).	Observation de prolifération endométriale à partir d'une dose totale de NGM seul de l'ordre de 0,2 mg. Associé à l'EE, le NGM a été moins actif.

## **Autres expériences cliniques**

Dans une étude multicentrique sur la sélection de la dose pour EVRA (norelgestromine et éthinylestradiol), 615 femmes ont été randomisées pour recevoir soit l'un de trois formats de timbres soit CYCLEN\* (norgestimate/éthinylestradiol), un contraceptif oral comparatif renfermant 250 µg de NGM et 35 µg d'EE, pendant 4 cycles. Cette étude a montré que le timbre de 20 cm<sup>2</sup> (EVRA) inhibe l'ovulation au même degré que CYCLEN\*.

Les études pharmacocinétiques réalisées avec EVRA ont indiqué une cinétique d'élimination concordante pour la norelgestromine et l'EE avec des demi-vies d'environ 28 heures et 17 heures, respectivement. Un essai clinique a permis d'évaluer la reprise de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien après l'arrêt du traitement et d'observer que les valeurs moyennes de FSH, de LH et d'estradiol, inhibées pendant le traitement, retrouvaient approximativement leur valeur de départ dans les six semaines suivant l'arrêt du traitement. On prévoit donc qu'après l'arrêt du traitement par EVRA le retour de la fertilité sera rapide, comme on le voit avec les contraceptifs oraux.

## **TOXICOLOGIE**

Le programme de toxicologie pour EVRA (norelgestromine et éthinylestradiol), avec 17d-NGM, NGM et EE administrés seuls ou en association, inclut des études de toxicité aiguë, de toxicité à long terme, de mutagénicité, de reproduction et de toxicité spéciale. La majorité des études de toxicité sous-chronique et chronique à l'appui d'EVRA sont réalisées avec des préparations orales de NGM/EE ou de NGM seul. Étant donné que le 17d-NGM est le principal métabolite du NGM dans la plupart des espèces d'animaux de laboratoire, l'activité pharmacologique du 17d-NGM est équivalente à celle du NGM et les paramètres de métabolisme, de distribution et d'excrétion du 17d-NGM chez les femmes après administration dermique de 17d-NGM et après administration orale de NGM sont comparables. Des études ont également été réalisées avec l'excipient du timbre, le lactate de lauryle (LL) dermique.

## Toxicologie aiguë

**Tableau 2.3 : Résumé des études de toxicité aiguë réalisées avec le NGM et l'EE, seuls et en association**

Espèce	Voie	Substance testée	Dose (mg/kg)	Létalité	DL (mg/kg)	Résumé des observations
Souris	Orale	NGM	5 000	0/10 mâles 0/10 femelles	> 5 000	Aucun signe clinique; à l'autopsie, 3/10 femelles présentaient une légère hyperémie de l'utérus.
Souris	Orale	EE	5 000	0/10 mâles 0/10 femelles	> 5 000	Dépression, respiration difficile chez les mâles uniquement; 10/10 femelles présentaient un utérus légèrement hypertrophié.
Souris	Orale	NGM/EE Rapport 5:1	5 000	0/10 mâles 1/10 femelles	> 5 000	Hyperactivité intermittente les 3 premiers jours au plus; à l'autopsie, sac périovarien hypertrophié chez 7/10 femelles et utérus distendu chez 3/10. Métamorphose graisseuse du foie chez la plupart des femelles et quelques mâles.
Rat	Orale	NGM	5 000	0/10 mâles 0/10 femelles	> 5 000	Aucun signe clinique; petits testicules chez 1/10 mâles.
Rat	Orale	NGM	6 200	0/5 femelles	> 6 200	Aucun signe clinique.
Rat	Orale	EE	3 200 4 000 5 000	1/10 mâles 5/10 femelles 0/10 mâles 7/10 femelles 5/10 mâles 9/10 femelles	Mâles 5 300  Femelles 3 200	Dépression, ataxie et exophtalmie proportionnelles à la dose.
Rat	Orale	NGM/EE Rapport 5:1	5 000	0/10	> 5 000	Aucun signe clinique; réduction de la taille des testicules, de la prostate et des vésicules séminales chez les mâles; arrêt de la spermatogenèse noté chez 2 mâles à l'examen microscopique.
Chien	Orale	NGM	1 000 2 500 5 000	0/2 0/2 0/2	> 5 000	Pas d'observation notable.
Chien	Orale	EE	1 000 2 500 5 000	0/2 0/2 0/2	> 5 000	Pas d'observation notable.
Chien	i.v.	NGM/EE Rapport 7:1	16,3 0 (excipient)	0/2 mâles 0/3 femelles 0/1 mâle 0/1 femelle	> 16,3	Signes d'intoxication à l'éthanol (prostration, baisse de la réponse aux stimulations et de la coordination, augmentation de la respiration); myosis et salivation chez les femelles. L'autopsie a révélé une proéminence de la jonction corticomédullaire du rein et des zones rougies à la base du muscle papillaire chez tous les animaux traités.

## Toxicologie à long terme

**Tableau 2.4 : Résumé des études de toxicité avec doses répétées, réalisées avec le 17d-NGM/EE, le NGM et l'EE**

Espèce	Nbre/sexe/groupe Durée	Substance testée Rapport	Posologie (mg/kg/jour)	Résultats
Lapin	5 femelles  28 jours	17d-NGM/EE (EVRA)	3/0,375; 4,5/0,56; 6/0,75 mg appliqué une fois par semaine  (Timbre de 10, 15 ou 20 cm <sup>2</sup> )	Légers signes d'irritation au site du timbre, indépendants de l'association 17d-NGM/EE et dus en partie à la difficulté à enlever le timbre. Certaines lapines ont présenté une baisse des érythrocytes et une augmentation ou une baisse des concentrations sériques des enzymes hépatiques, une augmentation du glucose et une baisse des triglycérides et du phosphore; ces effets étaient proportionnels à la dose et considérés secondaires aux changements métaboliques liés aux hormones. Autres changements hormonaux liés à la dose : augmentation du poids des ovaires, hypertrophie des muscles lisses du vagin et du col de l'utérus, et développement des glandes mammaires avec sécrétion; augmentation du volume utérin, décidualisation multifocale (épaississement du stroma, augmentation de la vascularisation du myomètre et de l'endomètre, hypertrophie du myomètre, hyperplasie glandulaire et dilatation de la lumière). Une nécrose de l'épithélium utérin, du myomètre et de l'endomètre a été observée chez une lapine recevant la dose élevée; une autre présentait des foyers de décidualisation dans la rate. Déplétion des tissus lymphoïdes thymiques et dépôts de matériel pseudo-amyloïde dans la rate.
Rat	15 femelles  3 mois	NGM  S.O.	0; 0,5; 1,0; 2,5; 10	Aucun décès signalé et aucune observation clinique notable. Baisse proportionnelle à la dose des taux de cholestérol, du poids de l'utérus et des ovaires; augmentation du poids du foie avec la dose de 10 mg/kg. Pas d'observation notable à l'examen microscopique.
Rat	15 femelles  3 mois	NGM/EE  10:1	0; 0,55; 1,1; 2,75; 11,0	Baisse du gain pondéral dans tous les groupes traités. Baisse des érythrocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite dans tous les groupes mais restant dans les limites de la normale. Baisse proportionnelle à la dose du cholestérol et du poids de l'hypophyse, de la thyroïde, des ovaires et des reins. Augmentation du poids des surrénales, du foie et du cœur. Pas d'observation notable à l'examen microscopique; aucune mort.
Rat	110 femelles (témoins)  70 femelles (groupes recevant NGM/EE)  24 mois	NGM/EE  5:1	0; 0,15; 0,6; 3,0	Létalité à 24 mois : témoins, 44/75; dose faible, 20/50; dose intermédiaire, 17/50; dose élevée 24/50 (35 témoins et 20 animaux de chaque groupe traité ont été sacrifiés à 1 an). Légère baisse du gain pondéral dans tous les groupes, incidence plus élevée d'opacités du cristallin dans les groupes traités. Baisse légère des paramètres concernant les hématies dans tous les groupes; légère augmentation des neutrophiles et baisse des lymphocytes. À la dose élevée, baisse du cholestérol pour tous les groupes à 12 et 24 mois. Augmentation de la phosphatase alcaline dans tous les groupes traités à 12 mois. Baisse proportionnelle à la dose du poids de l'utérus et des ovaires et augmentation du poids des surrénales dans tous les groupes traités, et du poids du foie dans les groupes recevant les doses intermédiaire et élevée à 24 mois. Augmentation de l'incidence d'hyperplasie/ hypertrophie des cellules hépatiques, de télangiectasie et de formation d'hématocystes; augmentation de l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre. Augmentation significative de l'incidence d'adénocarcinome des glandes mammaires dans le groupe recevant la dose élevée.

**Tableau 2.4 (suite) : Résumé des études de toxicité avec doses répétées, réalisées avec le 17d-NGM/EE et le NGM et l'EE**

Espèce	Nbre/sexe/groupe Durée	Substance testée Rapport	Posologie (mg/kg/jour)	Résultats
Rat	100 femelles dans groupe témoin recevant de la carboxyméthyl- cellulose (CMC); 50 femelles dans groupes traités et groupe recevant uniquement de la nourriture non médicamenteuse  24 mois	NGM/EE 5:1  NG/EE 5:1  NG EE NGM	0,0 0,01875 0,0375 0,075; 0,15  0,0375 0,075 0,15 0,125 0,025 0,125	Létalité : témoins recevant excipient, 49/100; témoins recevant uniquement nourriture, 27/50; dose faible, 22/50 <sup>a</sup> ; dose faible-intermédiaire, 28/50; dose intermédiaire, 30/50; dose élevée, 26/50. Changement mineur et passager du poids corporel et de la consommation alimentaire au début de l'étude. Incidence cumulative d'opacités du cristallin comparable chez témoins et animaux recevant NGM/EE, avec apparition plus rapide mais pas de façon statistiquement différente dans les groupes traités; légère baisse de l'hématocrite dans le groupe recevant la dose élevée de NGM/EE; baisse du taux de cholestérol dans le groupe recevant la dose élevée de NGM/EE et l'EE seul et augmentation des triglycérides dans tous les groupes recevant les associations progestatif/EE. Poids des organes comparables à la situation dans l'étude précédente; pas de différence significative dans les tumeurs mammaires entre les animaux témoins et les animaux traités.
Chien	4 femelles  3 mois	NGM/EE  10:1	0; 0,28; 1,65; 5,5	Baisse de l'incidence d'œstrus, hypertrophie de la vulve et des glandes mammaires dans tous les groupes traités; augmentation du poids de l'utérus et baisse du poids des ovaires dans tous les groupes traités. Augmentation des leucocytes dans les groupes recevant les doses intermédiaire et élevée. Augmentation du poids du foie et des reins dans ces mêmes groupes. Changements microscopiques similaires à ceux observés avec le NGM utilisé seul. Aucune mort n'a été signalée.
Chien	20 femelles (témoins, dose faible et dose intermédiaire)  16 femelles (dose élevée)  24 mois	NGM/EE  5:1	0; 0,06; 0,15; 0,6  (de façon cyclique)	Létalité : aucune mort. Observations similaires à celles pour le NGM utilisé seul. Baisse des érythrocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite avec dose élevée; augmentation des leucocytes du type neutrophiles avec doses élevée et intermédiaire. Baisse du poids des ovaires et augmentation du poids de l'utérus dans tous les groupes traités. Changements au niveau des organes génitaux et des glandes mammaires similaires à ceux mentionnés plus haut, proportionnels à la dose. Adénome bénin des canaux galactophores chez une chienne recevant la dose élevée.
Chien	15 femelles  84 mois	NGM/EE  5:1 du mois 1 au mois 46  7:1 du mois 47 au mois 84	0; 0,003; 0,03; 0,075 (de façon cyclique)  0; 0,0057; 0,057; 0,1425 (de façon cyclique)	Létalité : témoins, 2; dose faible, 1; dose intermédiaire, 4; dose élevée, 2. Hypertrophie de l'utérus avec les doses élevée et intermédiaire; baisse de l'incidence d'œstrus avec les doses intermédiaire et élevée, opacités du cristallin polaire postérieur dans 1 animal témoin, 4 recevant la dose faible, 3 la dose intermédiaire moyenne et 3 la dose élevée au mois 84.  Baisse des érythrocytes surtout avec la dose élevée; augmentations sporadiques des transaminases glutamiques-pyruviques dans tous les groupes; baisse du cholestérol et des triglycérides et augmentation de la T <sub>4</sub> avec la dose élevée. Inhibition ovarienne, hyperplasie endométriale kystique et tissu nodulaire hépatique. Tumeurs bénignes des muscles lisses et du tissu conjonctif chez un animal du groupe témoin et un animal des groupes recevant les doses faible et intermédiaire, et 5 animaux du groupe recevant la dose élevée; léiomyosarcome chez une chienne recevant la dose élevée.

**Tableau 2.4 (suite) : Résumé des études de toxicité avec doses répétées, réalisées avec le 17d-NGM/EE, le NGM et l'EE**

Espèce	Nbre/sexe/groupe Durée	Substance testée Rapport	Posologie (mg/kg/jour)	Résultats
Singe	4 femelles  3 mois	NGM	0; 0,25; 1,5; 5,0	Baisse de la durée des menstruations avec la dose de 5,0 mg/kg. Augmentation du rapport poids du foie/poids corporel avec les doses de 0,25 et de 5 mg/kg; augmentation du rapport poids du cœur/poids corporel avec les doses de 1,5 et de 5 mg/kg. Pas de changement observé à l'examen microscopique ni à l'examen d'anatomie pathologique; aucune mortalité n'a été signalée.
Singe	4 femelles  3 mois	NGM/EE  10:1	0; 0,275; 1,65; 5,5	Baisse de la durée des menstruations avec la dose de 5,5 mg/kg. Augmentation du poids absolu du cœur avec les doses de 0,275 et de 5,5 mg/kg. Stimulation de la sécrétion de glaire cervicale et de l'activité des glandes mammaires avec la dose de 5,5 mg/kg. Hyperplasie et détachement de l'endomètre; augmentation de la taille et du nombre des acini des glandes mammaires. Aucun changement observé au niveau de l'anatomie pathologique; aucune mortalité n'a été signalée.
Singe	4 femelles  6 mois	NGM  EE  NGM/EE  7:1	0; 0,005  0; 0,0007  0; 0,0057; 0,0285  (de façon cyclique)	Pas de mortalité ni de changement au niveau des signes cliniques, sauf effets sur le cycle menstruel. Menstruation nettement réglée avec le NGM utilisé seul et la dose élevée de l'association NGM/EE et, dans une moindre mesure, avec la dose faible de l'association. Baisse des taux de progestérone dans tous les groupes traités, sauf ceux recevant l'EE seul. Baisse du poids des ovaires dans tous les groupes traités avec augmentation du poids de l'utérus dans le groupe recevant EE seul. Pas de changement observé à l'examen microscopique du foie dans aucun des groupes. L'examen microscopique des organes de la reproduction a indiqué que tous les animaux étaient en phase lutéale, sauf ceux du groupe recevant l'EE seul. Un cas de macula densa a été observé dans le groupe recevant la dose élevée de NGM/EE.
Singe	20 femelles dans le groupe témoin et les groupes recevant la dose faible et intermédiaire  16 femelles dans le groupe recevant la dose élevée  24 mois	NGM/EE  5:1	0; 0,06; 0,3; 0,6  (de façon cyclique)	Létalité : groupe témoin, 1; dose de 0,06 mg/kg, 0; dose de 0,3 mg/kg, 4; dose de 0,6 mg/kg, 1. Baisse du gain pondéral (0,6 mg/kg) et de la menstruation, essentiellement pendant période de retrait (0,3 et 0,6 mg/kg). Augmentation du degré de taches d'hypopigmentation au niveau de la macula lutea dans les groupes traités. Baisse passagère des paramètres des érythrocytes et des plaquettes; augmentation des triglycérides et baisse de la phosphatase alcaline sérique; augmentation passagère du temps de prothrombine et du cholestérol. Baisse du poids des ovaires et de l'utérus; changements au niveau des ovaires, du vagin et des glandes mammaires comme décrits plus haut; augmentation de la vacuolisation de l'épithélium pigmenté de la rétine; cas isolés de foyers de dilatation des sinusoides capsulaires, de congestion et/ou d'hémorragie hépatiques.



**Tableau 2.4 (suite) : Résumé des études de toxicité avec doses répétées, réalisées avec le 17d-NGM/EE, le NGM et l'EE**

Espèce	Nbre/sexe/groupe Durée	Substance testée Rapport	Posologie (mg/kg/jour)	Résultats
Singe	16 femelles  120 mois	NGM/EE  5:1 (du mois 1 au mois 48)  7:1 (du mois 49 au mois 120)	0; 0,003; 0;03; 0,15 (de façon cyclique)  0; 0,0057; 0,057; 0,285 (de façon cyclique)	Létalité : témoins, 3; dose faible, 1; dose intermédiaire, 0; dose élevée, 2. Baisse passagère du gain pondéral (doses intermédiaire et élevée) et des menstruations, essentiellement pendant période de retrait (doses intermédiaire et élevée); baisse du nombre de menstruations dans la deuxième partie de l'étude (sujets témoins et ceux recevant la dose élevée); changements cutanés des organes génitaux proportionnels à la dose; nodules mammaires dans 1 animal recevant la dose intermédiaire et 1 autre recevant la dose élevée. Augmentation de l'incidence de sécrétion mammaire (doses intermédiaire et élevée); augmentation de l'intensité de l'hypopigmentation de la macula lutea avec les doses intermédiaire et faible; pas de différence dans l'acuité visuelle. Augmentation des neutrophiles, du temps de céphaline activée, des plaquettes (doses intermédiaire et élevée); augmentation proportionnelle à la dose de la globuline, des transaminases glutamiques-pyruviques sériques, des triglycérides, de la T <sub>3</sub> et de la T <sub>4</sub> . Baisse de l'albumine, du captage de la T <sub>3</sub> et du cholestérol. Augmentation du poids du foie et de l'hypophyse (doses intermédiaire et élevée) et baisse du poids des ovaires (dans tous les groupes). Augmentation de l'incidence et de la quantité de glaire cervicale (doses intermédiaire et élevée); augmentation de la taille des ovaires (toutes les doses); amincissement et kératinisation de la muqueuse vaginale, atrophie ovarienne associée à l'absence de corps jaunes; baisse du nombre de follicules en voie de maturation; atrophie endométriale avec prolifération et/ou décidualisation du stroma; élongation villositaire et dilatation des glandes muqueuses du col, atrophie de la muqueuse et métaplasie en colonnes de la muqueuse vaginale, atrophie des oviductes et hyperplasie lobulaire de certaines glandes mammaires avec doses intermédiaire et élevée; 1 cas de carcinome muco-épidermoïde du col et léiomyome avec dose élevée; carcinome des glandes mammaires <i>in situ</i> et papillome intracanalair chez 1 animal recevant la dose élevée; quelques autres tumeurs.

### Études de toxicité spéciale

**Tableau 2.5 : Résumé des études de toxicité spéciale avec l'association 17d-NGM/EE**

Type d'étude	Nbre/groupe/ espèce/durée	Substance testée/ Dose/Voie	Résultats
Irritation primaire	6 lapines avec exposition de 24 heures	6 mg de 17d-NGM/0,75 mg d'EE par timbre Voie dermique	Lapines observées pendant 72 h après le retrait du timbre. Observation d'un érythème léger à bien défini. Les timbres et l'huile minérale (témoin) étaient légèrement irritants.
Sensibilisation	10 cobayes femelles	17d-NGM/EE (dose estimée de 3,0/0,49 mg par disque EVRA) Voie dermique	Induction : exposition pendant 6 heures, 3 fois par semaine sur une période de 18 jours. Provocation : 14 jours après induction avec timbre appliqué pendant 6 h. Pas de signe de sensibilisation. Le dinitrochlorobenzène (témoin positif) a entraîné une sensibilisation.

## **Mutagénicité**

Le potentiel mutagène du 17d-NGM, du NGM et de l'association NGM/EE a été vérifié à l'aide d'une importante batterie de tests : tests de mutation ponctuelle des cellules bactériennes et mammaliennes, test d'aberration chromosomique, test d'échange de chromatides-sœurs *in vivo* et test du micronoyau *in vivo*. Aucun des tests réalisés avec ces composés n'a indiqué d'activité mutagène.

## **Carcinogénicité**

Une étude initiale de carcinogénicité de l'association NGM/EE (rapport 5:1) a été réalisée chez des rates avec des doses de 0,15 à 3,0 mg/kg/jour. Une augmentation significative de l'incidence des tumeurs mammaires cancéreuses a été observée, particulièrement des adénocarcinomes dans le groupe recevant la dose élevée. Une deuxième étude de carcinogénicité a été réalisée chez la rate avec des doses orales plus faibles de NGM/EE (rapport 5:1) qui allaient de 0,01875 à 0,15 mg/kg/jour. Dans cette étude, l'incidence de tumeurs mammaires était comparable dans les groupes témoins et dans les groupes traités, ce qui tend à corroborer l'existence d'un rapport entre la dose administrée et la réponse.

Dans une étude de sept ans, des posologies orales de 0,003; 0,03 et 0,075 mg/kg/jour de l'association NGM/EE (rapport 5:1) ont été administrées de façon cyclique à des chiennes pendant 46 mois. Puis ces doses ont été augmentées à 0,0057; 0,057 et 0,1425 mg/kg/jour (rapport 7:1) pendant la deuxième moitié de l'étude. On a observé une augmentation de l'incidence de léiomyomes et de léiomyosarcomes, tumeurs des muscles lisses, dans le groupe recevant la dose élevée par rapport aux sujets témoins. Une hyperplasie nodulaire hépatique a également été observée chez quelques chiennes recevant l'association NGM/EE.

Une étude de 10 années portant sur l'association NGM/EE a été réalisée avec des singes rhésus. Les guenons ont reçu des doses orales de 0,003; 0,03 ou 0,15 mg/kg/jour (rapport 5:1) pendant quatre ans, puis des doses de 0,0057; 0,057 ou 0,285 mg/kg/jour (rapport 7:1) pendant les six années suivantes, selon un régime cyclique. On a observé la survenue isolée de tumeurs au niveau du vagin et du col de l'utérus chez un animal recevant la dose élevée, au niveau du tissu mammaire lobulaire et canalaire chez un animal recevant la dose élevée, ainsi qu'au niveau de la vessie chez un animal recevant la dose intermédiaire. D'autres tumeurs moins significatives ont été observées, sans prédilection particulière pour les groupes traités.

## **Reproduction et tératologie**

Toutes les études réalisées avec l'association NGM/EE utilisent la préparation orale; l'étude réalisée avec le 17d-NGM utilise la voie sous-cutanée.

**Tableau 2.6 : Résumé des études de fertilité et de reproduction réalisées avec le 17d-NGM et l'association NGM/EE**

Espèce Substance testée/Rapport Posologie, Durée	Toxicité maternelle	Résumé des paramètres de la reproduction
Fertilité des femelles		
Rat NGM/EE, rapport 5:1 0,03, 0,05, 0,06, 0,0833; 0,120 mg/kg/jour pendant 14 jours, d'avant l'accouplement à l'interruption; accouplement entre femelles traitées et mâles non traités	Baisse minimale du poids corporel avec toutes les doses pendant la première semaine pré- accouplement; réduction du poids pendant la gestation en raison d'une augmentation des résorptions et d'une baisse de la taille des portées; baisse de la fertilité proportionnelle à la dose.	Baisse de l'implantation et de la taille des portées et augmentation des résorptions et des morts-nés, de façon proportionnelle à la dose; baisse de la survie des nouveau-nés avec une dose $\geq 0,06$ mg/kg. Mêmes observations, mais à un degré moindre, dans la première génération filiale.
Toxicité sur l'embryon/le fœtus		
Lapin 17d-NGM 1, 2, 4, 6 mg/kg/jour Jours de gestation 7 à 19	Baisse de la consommation de nourriture avec 6 mg/kg et adhésion ferme du placenta épaissi à la paroi utérine avec doses de 4 mg/kg et plus.	Baisse de l'ossification de l'os du pubis (variation fœtale) observée avec les doses de 1 mg/kg et plus. Baisse du poids des fœtus avec doses de 2 mg/kg et plus. Malformations observées aux doses supérieures, y compris hyperflexion des pattes aux doses de 4 mg/kg et plus, et fente palatine et hyperextension des pattes à la dose de 6 mg/kg. Augmentation des résorptions et baisse du nombre des fœtus vivants avec la dose de 6 mg/kg.
Rat NGM/EE, rapport 5:1 0,012; 0,06; 0,3 mg/kg/jour du jour 6 au jour 15 de gestation	Baisses proportionnelles à la dose du poids corporel et du gain pondéral.	Baisse des implantations et augmentation des résorptions avec la dose élevée. Augmentation de l'incidence des variations de côtes ondulées aux doses intermédiaire et élevée. Aucune malformation n'a été observée.
Lapin NGM/EE, rapport 5:1 0,012; 0,060; 0,3 mg/kg/jour du jour 7 au jour 19 de gestation	Perte du poids corporel moyen observée dans tous les groupes traités.	Résorptions chez 65,5 et 100 % des mères avec la dose intermédiaire et la dose élevée, respectivement. Aucune malformation ni variation n'a été observée.
Toxicité périnatale/postnatale		
Rat NGM/EE, rapport 5:1 0,03; 0,18; 0,3; 0,6 mg/kg/jour du jour 15 de la gestation jusqu'à la fin de la lactation	Une certaine carence de lactation avec la dose élevée.	Baisse, proportionnelle à la dose, de la fertilité des femelles de la première génération filiale avec une dose $\geq 0,18$ mg/kg/jour. Baisse de la viabilité des petits et du poids des ratons avec la dose élevée. Pas d'effets significatifs sur la deuxième génération filiale.

### Excipient : Lactate de lauryle dermique

Le lactate de lauryle dermique est composé de > 70 % de lactate de lauryle et de < 30 % d'alcool laurylique et de lactate de lauryle lactoylé. Le lactate de lauryle (LL), de formule moléculaire  $C_{15}H_{30}O_3$ , est un ester de l'alcool laurylique et de l'acide alpha-hydroxy, acide lactique.

Le lactate de lauryle n'a pas été toxique quand il a été administré par voie orale à cinq rats mâles et cinq rates à raison de 5 ml/kg. Les animaux ont été observés pendant une période de 14 jours pour détecter toute activité pharmacologique et toxicologique.

Le lactate de lauryle n'a pas indiqué de potentiel apparent d'irritation oculaire significative quand on a testé une solution à 10 % p/p sur six lapins New Zealand White. Dans des études réalisées avec des préparations de crèmes pour le visage contenant 5 % de lactate de lauryle, on a observé une irritation minimale ou légère. Une solution de lactate de lauryle à 15 % dans du propylène glycol a entraîné une irritation oculaire minimale chez des lapins. L'irritation oculaire déterminée avec le test *in vitro* Eytex a été décrite comme étant minimale (avec une préparation de crème pour les yeux à 0,1 %) à modérée (avec une crème pour le visage à 3,2 %).

Le potentiel d'irritation dermique présenté par le lactate de lauryle a été évalué dans une étude réalisée sur six lapins New Zealand White avec 0,5 ml d'une solution à 10 % p/p dans du propylène glycol. Les investigateurs ont trouvé qu'une solution de lactate de lauryle à 10 % causait une irritation minimale. Les études d'irritation dermique primaire chez des lapins, réalisées avec deux produits cosmétiques renfermant du lactate de lauryle appliqués sur un timbre occlusif, ont révélé une irritation minimale (à 1 %) ou légère (à 5 %).

Un test de sensibilisation de contact a été réalisé auprès de cobayes femelles. Les animaux ont reçu pour commencer deux doses de lactate de lauryle, puis une provocation au lactate de lauryle à 5 ou 25 %. Des signes d'une légère irritation ont été observés uniquement dans le groupe recevant la concentration élevée. Cette étude suggère que le lactate de lauryle risque peu d'entraîner une sensibilisation de contact.

Le potentiel mutagène du lactate de lauryle a été étudié de façon exhaustive dans des tests de mutation ponctuelle de cellules bactériennes et mammaliennes, et dans le test du micronoyau *in vivo*. Aucun de ces tests n'a indiqué d'activité mutagène pour le lactate de lauryle.

## RÉFÉRENCES

1. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003 Mar;89(3):493-498.
2. Alton KB, Hetyei NS, Shaw C, Patrick JE. Biotransformation of Norgestimate in Women. *Contraception* 1984;29(1):19-29.
3. Anderson FD. Selectivity and minimal androgenicity of norgestimate in monophasic and triphasic oral contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 156 (Supplement):15-21.
4. Back DJ, Orme M.L'E. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet* 1990;18:472-484.
5. Brinton LA, Huggins GR, Lehman HF, Malli K, Savitz DA, Trapido E, Rosenthal J, Hoover R. Long-term use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 1986;38:339-344.
6. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-1727.
7. FDA Labelling Guidance for Combination Oral Contraceptives. August 1994.
8. Gaffield ME, Curtis KM, Mohllajee AP and Peterson HB. Medical eligibility criteria for new contraceptive methods: combined hormonal patch, combined hormonal vaginal ring and the etonogestrel implant. *Contraception*. 2006;73:134-144.
9. Goldbaum GM, Kendrick JS, Hogelin GC, Gentry EM. The relative impact of smoking and oral contraceptive use on women in the United States. *JAMA* 1987;258:1339-1342.
10. Grimes DA, Shields WC. Family planning for obese women: challenges and opportunities. *Contraception* 2005 Jul;72(1):1-4.
11. Hennekens CH, Speizer FE, Lipnick RJ, Rosner B, Bain C, Belanger C, Stampfer MJ, Willett W, Peto R. A case-control study of oral contraceptive use and breast cancer. *JNCI* 1984;72:39-42.
12. Henney JE. Risk of drug interactions with St. John's wort. *JAMA* 2000;283(13).
13. Janaud A, Rouffy J, Upmalis D, Dain M-P. A comparison study of lipid and androgen metabolism with triphasic oral contraceptive formulations containing norgestimate or levonorgestrel. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 156 (Supplement):34-38.
14. Janerich DT, Piper JM, Glebatis DM. Oral contraceptives and birth defects. *Am J Epidemiol* 1980; 112:73-79.
15. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 micrograms of ethinyl estradiol. *Contraception*. 2006 Mar;73(3):223-8. Epub 2006 Jan 26.

16. Jick SS, Walker AM, Stergachis A, Jick H. Oral contraceptives and breast cancer. *Br J Cancer* 1989; 59:618-621.
17. Kay CR, Hannaford PC. Breast cancer and the pill - A further report from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Br J Cancer* 1988;58:675-680.
18. Lewis M, Spitzer WO, Heinemann LAJ, MacRae KD, Bruppacher R, Thorogood M on behalf of Transnational Research Group on Oral Contraceptives and Health of Young Women. Third generation oral contraceptives and risk of myocardial infarction: an international case-control study. *Br Med J* 1996;312:88-90.
19. London RS, Chapdelaine A, et al. Comparative contraceptive efficacy and mechanism of action of the norgestimate-containing triphasic oral contraceptive. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71, Suppl 156:9-14.
20. McPherson K, Drife JO. The pill and breast cancer: why the uncertainty? *Br Med J* 1986;293:709-710.
21. Meade TW, Greenberg G, Thompson SG. Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50- and 35-mcg oestrogen preparations. *Br Med J* 1980;280(6224):1157-1161.
22. Miller DR, Rosenberg L, Kaufman DW, Schottenfeld D, Stolley PD, Shapiro S. Breast cancer risk in relation to early oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 1986;68:863-868.
23. Odland V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? A discussion based on recent recommendations from the European agency for evaluation of medicinal products regarding third generation oral contraceptive pills. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(6):482-490.
24. Oral Contraceptives and the Risk of Cardiovascular Disease. *The Medical Letter* 1983;25(640):69-70.
25. Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH, Leonard JM, Granneman GR. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(2):111-116.
26. Pacifici GM., Viani A, Rizzo G, Carrai M. Plasma Protein Binding of Ethinylloestradiol: Effect of Disease and Interaction with Drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27(7): 362-65.
27. Palmer JR, Rosenberg L, Kaufman DW, Warshauer ME, Stolley P, Shapiro S. Oral Contraceptive Use and Liver Cancer. *Am J Epidemiol* 1989;130:878-882.
28. Paul C, Skegg DG, Spears GFS, Kaldor JM. Oral contraceptives and breast cancer: A national study. *Br Med J* 1986;293:723-725.
29. Phillips A, Demarest K, Hahn DW, Wong F, McGuire JL. Progestational and androgenic receptor binding affinities and in vivo activities of norgestimate and other progestins. *Contraception* 1989; 41(4):399-409.

30. Phillips A, Hahn DW, Klimek S, McGuire JL. A comparison of the potencies and activities of progestogens used in contraceptives. *Contraception* 1987;36(2): 181-192.
31. Pike MC, Henderson BE, Krailo MD, Duke A, Roy S. Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: possible modifying effect of formulation and age at use. *Lancet* 1983;2:926-929.
32. Progestogens and the Cardiovascular System. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142 (B Part 2):717-816.
33. Royal College of General Practitioners: Oral Contraceptives, venous thrombosis, and varicose veins. *J Royal Coll Gen Pract* 1978;28:393-399.
34. Savolainen E, Saskela E, Saxen L. Teratogenic hazards of oral contraceptives analyzed in a national malformation register. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:521-524.
35. Schlesselman J, Stadel BV, Murray P, Lai S. Breast cancer in relation to early use of oral contraceptives. *JAMA* 1988;259:1828-1833.
36. Schlesselman JJ. Cancer of the breast and reproductive tract in relation to use of oral contraceptives. *Contraception* 1989;40:1-38.
37. Shenfield GM. Oral Contraceptives. Are drug interactions of clinical significance? *Drug Saf* 1993 Jul;9(1):21-37.
38. Sidney S, Petitti DB, Soff GA, Cundiff DL, Tolan KK, Quesenberry CP Jr. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception* 2004 Jul;70(1):3-10.
39. Skolnick JL, Stoler BS, Katz DG, Anderson WH. Rifampicin, oral contraceptives and pregnancy. *J Am Med Assoc* 1976;236:1382.
40. Slone D, Shapiro S, Kaufman DW, Rosenberg L, Miettinen OS, Stolley PD. Risk of myocardial infarction in relation to current and discontinued use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1981;305:420-424.
41. Stadel BV, Lai S, Schlesselman JJ, Murray P. Oral contraceptives and premenopausal breast cancer in nulliparous women. *Contraception* 1988;38:287-299.
42. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005 Sep;118(9):978-980.
43. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1986;315:405-411.
44. The Risk of Venous Thromboembolism, Myocardial Infarction, and Ischemic Stroke Among Women Using the Transdermal Contraceptive System Compared with Women Using Norgestimate-Containing Oral Contraceptives with 35 µg Ethinyl Estradiol”, Draft Final Report, Nested Case Control Study, prepared by i3 Drug Safety, For Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, June 30, 2006.

45. The UK National Case-Control Study Group. Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women. *Lancet* 1989;1:973-982.
46. Trussel J. Contraceptive efficacy. In Hatcher RA, Trussel J, Stewart F, Cates W, Stewart GK, Kowal D, Guest F, *Contraceptive Technology: Seventeenth Revised Edition*. New York NY: Irvington Publishers, 1998, in press.
47. Vessey M, Painter R, Yeates D. Oral contraception and epilepsy: findings in a large cohort study. *Contraception* 2002; 66:77-79.
48. Vessey MP, Smith MA, Yeates D. Return of fertility after discontinuation of oral contraceptives: influence of age and parity. *Brit J Fam Plan* 1986;11:120-124.
49. White T, Jain JK, Stanczyk FZ. Effect of oral versus transdermal steroidal contraceptives on androgenic markers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(6): 2055-2059.
50. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Invasive cervical cancer and combined oral contraceptives. *Br Med J* 1985;290:961-965.



### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### **P<sup>r</sup>EVRA\***

norelgestromine et éthinylestradiol

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

#### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

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

- prévention de la grossesse.

##### Les effets de ce médicament :

EVRA est un timbre contraceptif hormonal qui renferme deux hormones sexuelles femelles (norelgestromine et éthinylestradiol). Le timbre EVRA adhère à la peau et libère des hormones dans la circulation sanguine de façon continue à travers la peau. Le profil d'exposition aux hormones produit par le timbre est différent de celui produit par la pilule contraceptive. Parlez à votre professionnel de la santé à propos de ce que ça signifie pour vous lorsque vous utilisez EVRA.

On a démontré que les contraceptifs hormonaux, y compris EVRA, sont très efficaces pour prévenir la grossesse lorsqu'ils sont pris selon les instructions du médecin. La grossesse comporte toujours plus de risques que le fait d'utiliser des contraceptifs hormonaux, sauf chez les fumeuses âgées de plus de 35 ans.

Les contraceptifs hormonaux tels qu'EVRA agissent de deux façons :

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

##### Efficacité des méthodes contraceptives hormonales

Quand EVRA est utilisé correctement, le risque de devenir enceinte est comparable à celui associé aux contraceptifs oraux combinés, qui ont un taux d'efficacité de plus de 99 pour 100 dans la prévention de la grossesse (lorsqu'ils sont **pris de la façon indiquée** et que la quantité d'œstrogène est de 20 µg ou plus).

Un taux d'efficacité de 99 pour 100 signifie que, si 100 femmes utilisaient le timbre contraceptif pendant un an, une femme du groupe deviendrait enceinte.

Le risque de devenir enceinte augmente avec une utilisation incorrecte.

##### Autres moyens de prévenir la grossesse :

Il existe d'autres méthodes de contraception. Elles sont généralement moins efficaces que les méthodes de contraception hormonales comme la pilule anticonceptionnelle ou EVRA, mais lorsqu'elles sont bien utilisées, elles peuvent être suffisamment efficaces pour de nombreuses femmes.

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

##### Grossesses signalées pour 100 femmes par année :

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

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

L'utilisation efficace des méthodes de contraception autres que le timbre contraceptif peut exiger un peu plus d'effort que le simple fait de remplacer un seul timbre par semaine pendant trois semaines sur quatre, mais il s'agit d'un effort que de nombreux couples parviennent à accomplir avec succès.

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

EVRA ne convient pas à toutes les femmes. Chez un petit nombre de femmes, des effets secondaires graves peuvent survenir. Votre médecin vous informera si vous avez une affection qui pourrait poser un danger pour vous. Vous devez utiliser EVRA toujours sous la surveillance de votre médecin.

**N'utilisez pas EVRA** si vous avez actuellement ou avez eu dans le passé une des affections suivantes :

- caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs, ou thrombophlébite (inflammation des veines)
- accident vasculaire cérébral, crise cardiaque, ou maladie des artères coronaires (p. ex. angine de poitrine)
- maladie des valvules cardiaques avec complications
- hypertension artérielle grave
- diabète avec complications
- anomalies connues de la coagulation qui pourraient augmenter le risque de développer des caillots de sang
- taux très élevés de cholestérol ou de triglycérides sanguins
- tabagisme excessif (> 15 cigarettes par jour) et âge > 35 ans
- migraines
- chirurgie majeure programmée
- période prolongée d'alitement
- jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau), maladie du foie ou tumeur du foie
- cancer connu ou soupçonné du sein ou de l'utérus ou autre type de cancer qui dépend des œstrogènes
- pertes sanguines vaginales anormales de cause inconnue
- perte de la vue causée par une maladie des vaisseaux sanguins des yeux
- grossesse connue ou soupçonnée
- allergie (hypersensibilité) à l'éthinylestradiol, à la norelgestromine ou à l'un des autres ingrédients d'EVRA (voir **Les ingrédients médicinaux sont** et **Les ingrédients non médicinaux sont**).

### **Les ingrédients médicinaux sont :**

la norelgestromine et l'éthinylestradiol

### **Les ingrédients non médicinaux sont :**

Enveloppe extérieure : Couche externe en polyéthylène pigmenté de faible densité et couche interne en polyester.

Couche intermédiaire : Adhésif en polyisobutylène/polybutène, crospovidone, textile en polyester non tissé, lactate de lauryle.

Garniture protectrice : Pellicule de téréphtalate de polyéthylène avec un revêtement de polydiméthylsiloxane sur un côté.

Le timbre EVRA ne contient aucun composant métallique.

### **Les formes posologiques sont :**

Le système transdermique EVRA est offert sous forme d'un timbre mince en plastique beige qui adhère à la peau, renfermant 6,0 mg de norelgestromine et 0,60 mg d'éthinylestradiol. La partie adhésive du timbre renferme les hormones norelgestromine et éthinylestradiol, qui sont libérées dans la circulation sanguine de façon continue à travers la peau.

Le système transdermique EVRA est présenté en boîtes de trois timbres chacune. Chaque timbre est scellé dans une pochette protectrice et porte l'inscription « EVRA™ 150/20 » marquée à chaud.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

**Les résultats d'une étude récente indiquent que les femmes qui utilisaient le timbre contraceptif ORTHO EVRA (la préparation d'EVRA commercialisée aux États-Unis) présentaient un risque accru de caillots de sang dans les jambes ou les poumons par rapport aux femmes qui utilisaient un contraceptif oral. Lors d'une étude différente, on n'a observé aucune différence quant au risque de caillots de sang chez les utilisatrices d'ORTHO EVRA par rapport aux utilisatrices d'un contraceptif oral. Les femmes obèses courent un risque particulièrement élevé de survenue de caillots de sang.**

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

**Le timbre contraceptif NE PROTÈGE PAS contre les maladies transmissibles sexuellement (MTS), y compris le VIH/sida.**

**Pour obtenir une protection contre les MTS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex EN MÊME TEMPS que le timbre contraceptif.**

### **AVANT d'utiliser EVRA, informez votre médecin ou votre pharmacien si :**

- vous fumez
- vous pesez plus de 90 kg (198 lb)
- vous avez des antécédents personnels de maladie des seins (p. ex. masses dans le sein) ou antécédents de cancer du sein dans la famille
- vous avez de l'hypertension
- vous avez un taux élevé de cholestérol
- vous avez le diabète

- vous avez une maladie du cœur ou des reins
- vous avez des antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie
- vous avez des antécédents de dépression
- vous avez des antécédents de maladie du foie ou de jaunisse
- vous portez des lentilles de contact
- vous avez des fibromes utérins (tumeurs bénignes de l'utérus)
- vous êtes peut-être enceinte ou vous allaitez

Vous devez également informer votre médecin de tout antécédent familial de caillots de sang, crise cardiaque ou accident vasculaire cérébral.

Lorsque vous portez EVRA, vous ne devez pas exposer le point d'application à des **sources de chaleur** telles que : coussins chauffants, couvertures chauffantes, matelas d'eau chauffés, lampes chauffantes, saunas, bains à remous chauds, exposition intensive au soleil, etc., car ceci pourrait augmenter la capacité du médicament de traverser la peau et donc entraîner une exposition excessive à l'œstrogène contenu dans le timbre. Cette situation peut aussi se présenter si vous avez de la fièvre. Communiquez avec votre médecin si vous présentez de la fièvre.

Si vous consultez un autre médecin, dites-lui que vous utilisez le timbre contraceptif EVRA.

Si vous devez subir des épreuves de laboratoire, dites-le à votre médecin, car certaines analyses de sang peuvent être affectées par les contraceptifs hormonaux.

Dites-lui également si vous devez subir une chirurgie **MAJEURE**. Vous devriez consulter votre médecin au sujet de l'arrêt d'utilisation du timbre contraceptif quatre semaines avant l'intervention chirurgicale et de la nécessité de ne pas en reprendre l'utilisation pendant un certain temps après celle-ci ou pendant le repos au lit.

EVRA doit être utilisé sous la surveillance d'un médecin, et un suivi régulier est nécessaire afin d'identifier des effets secondaires associés avec son utilisation. Pendant votre visite le médecin peut mesurer votre tension artérielle, faire un examen des seins, de l'abdomen ou du bassin, y compris un frottis de Papanicolaou. Consultez votre médecin trois mois ou moins après l'examen initial. Par la suite, consultez-le au moins une fois par an.

Utilisez le timbre contraceptif EVRA uniquement sur l'avis du médecin et suivez attentivement toutes les instructions de ce dernier. Vous devez suivre le mode d'emploi à la lettre, sinon vous pourriez devenir enceinte.

Si vous et votre médecin décidez que, pour vous, les avantages du timbre contraceptif EVRA l'emportent sur les risques, vous devriez savoir ce qui suit :

## **RISQUES ASSOCIÉS À L'UTILISATION D'EVRA**

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

Il y a eu des cas de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de caillots de sang dans les jambes, les poumons et les yeux chez des femmes utilisant EVRA. Les caillots de sang constituent l'effet secondaire grave le plus courant des contraceptifs hormonaux, y compris le timbre contraceptif. Le risque de développer un caillot de sang est particulièrement élevé pendant la première année qu'une femme utilise la contraception hormonale. Un caillot peut se produire dans plusieurs parties du corps.

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

- Douleur thoracique aiguë, crachements de sang ou manque soudain de souffle. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans un poumon.
- Douleur ou gonflement dans un mollet. Ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans la jambe.
- Douleur en étai ou pesanteur dans la poitrine. Ce symptôme pourrait indiquer une crise cardiaque.
- Mal de tête intense et soudain ou aggravation de maux de tête, vomissements, étourdissements ou évanouissements, troubles de la vue ou de la parole, ou encore faiblesse ou insensibilité d'un bras ou d'une jambe. Ces symptômes pourraient indiquer un accident vasculaire cérébral.
- Perte soudaine de la vue, partielle ou complète. Ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans l'œil.

Chacune de ces manifestations peut entraîner la mort ou l'invalidité. Des caillots peuvent également se former, bien que rarement, dans les vaisseaux sanguins de l'œil, entraînant la cécité ou une dégradation de la vue, ou dans un vaisseau sanguin qui alimente un bras ou une jambe, entraînant des lésions ou même la perte du membre.

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

## **2. Cancer du sein**

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

Certaines utilisatrices de contraceptifs hormonaux peuvent courir un risque plus élevé d'avoir un cancer du sein avant la ménopause, qui a lieu vers l'âge de 50 ans. Ces femmes peuvent être des utilisatrices de longue date de contraceptifs hormonaux (plus de huit ans) ou des femmes qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'utilisation de contraceptifs hormonaux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Un diagnostic précoce peut toutefois réduire l'effet du cancer sur l'espérance de vie d'une femme. Malgré ce qui précède, les risques liés aux contraceptifs hormonaux semblent être faibles.

Toutes les femmes devraient se faire examiner les seins chaque année par un professionnel de la santé.

**DEMANDEZ CONSEIL À VOTRE MÉDECIN SUR LA FAÇON DE PRATIQUER L'AUTO-EXAMEN DES SEINS ET FAITES CET EXAMEN RÉGULIÈREMENT.**

## **3. Cancer du col de l'utérus**

Au cours de certaines études, on a découvert une hausse de l'incidence du cancer du col de l'utérus chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux, bien que ces résultats puissent être liés à des facteurs autres que la prise de contraceptifs oraux. Toutefois, on ne dispose pas de preuves suffisantes pour exclure la possibilité que les contraceptifs oraux puissent causer de tels cancers.

## **4. Tumeurs du foie**

L'utilisation à court et à long terme des contraceptifs oraux a également été liée à la croissance de tumeurs du foie. Ces tumeurs sont **extrêmement** rares. Étant donné que le timbre contraceptif contient des hormones semblables à celles que renferment les contraceptifs oraux, cette association peut également exister avec le timbre contraceptif.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous avez une douleur aiguë ou une masse dans l'abdomen.

## **5. Affections de la vésicule biliaire**

Les utilisatrices de contraceptifs hormonaux, y compris le timbre contraceptif, courent plus de risques d'avoir une affection de la vésicule biliaire nécessitant une intervention

chirurgicale au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après quatre ou cinq ans d'utilisation.

## **6. Crises convulsives**

Il y a eu de rares cas de crises convulsives chez des femmes utilisant le timbre contraceptif EVRA. Il est important de communiquer immédiatement avec votre médecin si vous éprouvez une crise convulsive ou si votre trouble convulsif (p. ex. épilepsie) s'aggrave.

## **7. Poids corporel > 90 kg (198 lb)**

L'efficacité d'EVRA pourrait être diminuée chez les femmes pesant plus de 90 kg (198 lb). Si vous pesez plus de 90 kg (198 lb), adressez-vous à votre médecin pour déterminer la méthode de contraception qui vous conviendrait le mieux.

## **8. Utilisation pendant la grossesse**

Vous ne devez pas utiliser de contraceptifs hormonaux, y compris le timbre contraceptif EVRA, si vous croyez être enceinte. EVRA n'empêchera pas la grossesse de se poursuivre. Il n'existe cependant aucune donnée qui laisse supposer que les contraceptifs hormonaux puissent nuire au développement d'un enfant à naître. Interrogez votre médecin à propos des risques pour l'enfant à naître qui seraient associés aux médicaments pris pendant la grossesse.

## **9. Utilisation après un accouchement ou après un avortement spontané ou thérapeutique**

Après un accouchement ou après un avortement spontané ou thérapeutique, votre médecin vous indiquera le bon moment pour commencer à utiliser EVRA.

## **10. Grossesse après l'arrêt d'EVRA**

Vous serez menstruée lorsque vous cesserez d'utiliser EVRA. Il est possible qu'un certain temps passe avant que vous ne deveniez enceinte après l'arrêt du timbre contraceptif, surtout si vous aviez des cycles menstruels irréguliers avant d'utiliser le timbre contraceptif.

Rien n'indique que l'utilisation de contraceptifs hormonaux immédiatement avant la grossesse nuise au développement du fœtus. Cependant, lorsqu'une femme cesse d'utiliser le timbre contraceptif pour devenir enceinte, son médecin peut lui recommander une autre méthode de contraception jusqu'à ce qu'elle ait eu une première menstruation sans contraceptif hormonal. De cette façon, il sera plus facile de déterminer la date de conception.

## **11. Utilisation pendant l'allaitement**

Si vous allaitez, consultez votre médecin avant de commencer à utiliser le timbre contraceptif. Les

contraceptifs hormonaux sont transmis à l'enfant par le lait maternel. Quelques effets indésirables ont été signalés chez l'enfant, y compris un jaunissement de la peau (jaunisse) et une augmentation du volume mammaire. Par ailleurs, les contraceptifs hormonaux combinés peuvent réduire la quantité et la qualité de votre lait. Cependant, si on attend que la lactation soit établie avant de recommencer à utiliser des contraceptifs hormonaux, il ne semble pas que la quantité ni la qualité du lait maternel soient affectées. Vous devriez utiliser une méthode de contraception mécanique, car l'allaitement ne protège que partiellement d'une grossesse et cette protection partielle diminue nettement si vous allaitez pendant une longue période de temps. Il est déconseillé d'utiliser des contraceptifs hormonaux combinés pendant l'allaitement. Vous ne devriez envisager de commencer à utiliser le timbre contraceptif qu'après avoir complètement sevré votre enfant.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez actuellement ou avez pris dans le passé d'autres médicaments, même des médicaments sans ordonnance ou des produits à base de plantes. Certains médicaments peuvent interagir avec les contraceptifs hormonaux, y compris le timbre contraceptif, et réduire leur efficacité contraceptive ou provoquer des saignements inattendus (saignements ou tachetures intermenstruels). EVRA peut aussi modifier l'effet d'autres médicaments. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien à quel moment vous devrez utiliser une méthode de contraception supplémentaire non hormonale (comme des condoms, de la mousse spermicide ou une éponge).

### Parmi les médicaments qui peuvent interagir avec EVRA, on compte :

- des médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (p. ex. carbamazépine, éthosuximide, phénobarbital, phénytoïne, primidone, topiramate, lamotrigine)
- des antibiotiques (p. ex. pénicilline, métronidazole, cotrimoxasole, nitrofurantoïne, sulfonamides, rifampicine). Il a été démontré qu'aucune interaction n'existe entre EVRA et la tétracycline.
- certains médicaments utilisés dans le traitement du VIH ou du sida (p. ex. indinavir, ritonavir)
- des antifongiques (p. ex. griséofulvine)
- des anticoagulants
- le remède à base de plantes appelé millepertuis commun (herbe de Saint-Jean) (des grossesses et des saignements intermenstruels ont été rapportés par des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés qui ont également pris du millepertuis commun)
- des médicaments pour l'hypertension
- des médicaments antidiabétiques

- de la prednisone
- des médicaments réduisant le taux de cholestérol (p. ex. clofibrate)
- des sédatifs (p. ex. benzodiazépines, barbituriques, hydrate de chloral, glutéthimide, méprobamate)
- des antiacides.

*Cette liste d'interactions médicamenteuses possibles avec EVRA n'est pas complète. Communiquez avec votre médecin pour tout autre renseignement concernant les interactions médicamenteuses.*

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

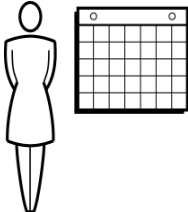
### Comment utiliser EVRA


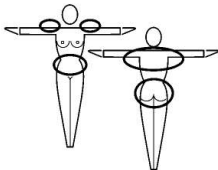
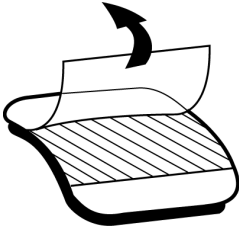
Le système contraceptif transdermique vous empêche de devenir enceinte en diffusant des hormones dans votre corps à travers la peau. Le timbre doit adhérer parfaitement à votre peau pour agir correctement.


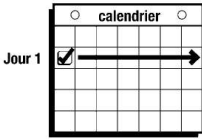
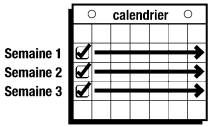

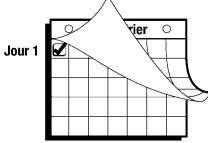
Ce système suit un cycle de quatre semaines, c'est-à-dire 28 jours. Vous appliquerez un nouveau timbre chaque semaine pendant trois semaines : 21 jours en tout. Vous n'appliquerez pas de timbre pendant la quatrième semaine. Vous aurez votre menstruation cette semaine-là. Autrement dit, chaque nouveau timbre sera appliqué le même jour de la semaine. Ce jour sera votre « Jour de changement du timbre ». *Par exemple, si vous appliquez votre premier timbre un lundi, vous devrez appliquer tous vos timbres le lundi.* Vous ne porterez qu'un seul timbre à la fois.

Le lendemain du jour correspondant à la fin de la Semaine 4, vous commencerez un nouveau cycle de quatre semaines en appliquant un nouveau timbre.

### Gardez ces instructions

<p>1. </p>	<p>Si c'est la <b>première fois</b> que vous utilisez le timbre contraceptif, <b>attendez le premier jour de votre menstruation.</b> <i>Le jour où vous appliquerez votre premier timbre sera le Jour 1. Votre Jour de changement du timbre sera toujours le même jour de la semaine.</i></p>
--	---

<p>2. <b>CHOISISSEZ UNE OPTION :</b></p>  <p><input type="checkbox"/> Début Premier jour OU <input type="checkbox"/> Début Dimanche</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pour un début <b>Premier jour</b> : appliquez votre premier timbre pendant les premières 24 heures de votre menstruation.</li> </ul> <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pour un début <b>Dimanche</b> : appliquez votre premier timbre le premier dimanche qui suit le début de votre menstruation.</li> </ul> <p><i>Tant pour un début Premier jour que pour un début Dimanche, vous devrez utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant la première semaine de votre premier cycle seulement.</i></p>
<p>3.</p> 	<p><b>Choisissez un endroit de votre corps pour appliquer le timbre.</b></p> <p>Appliquez le timbre sur les fesses, l'abdomen, la partie supérieure et externe du bras ou le haut du torse, à un endroit où il n'y aura pas de frottement avec des vêtements ajustés. <b>N'appliquez jamais le timbre sur les seins.</b> <i>Pour éviter une irritation, appliquez le nouveau timbre à un endroit différent de votre peau.</i></p>
<p>4.</p> 	<p>Ouvrez la pochette en papier d'aluminium en la déchirant le long du bord avec les doigts. Saisissez fermement un coin du timbre et sortez-le de la pochette avec précaution. <i>Un timbre peut parfois coller à l'intérieur de la pochette - faites attention de ne pas retirer par mégarde la garniture transparente en sortant le timbre.</i> <b>Ensuite, comme illustré ci-contre, enlevez la moitié de la garniture protectrice transparente. Évitez de toucher la surface adhésive.</b></p>

<p>5.</p> 	<p><b>Placez le timbre</b> sur la peau et enlevez <b>alors</b> l'autre moitié de la garniture. Appuyez fermement sur le timbre avec la paume de la main pendant 10 secondes, en vous assurant que les bords adhèrent bien. <i>Vérifiez chaque jour que votre timbre est bien collé.</i></p>
<p>6.</p> 	<p><b>Portez le timbre pendant 7 jours</b> (une semaine). Le Jour de changement du timbre, le Jour 8, enlevez le timbre usagé. Appliquez immédiatement un nouveau timbre. <i>Le timbre usagé renferme encore du médicament; avant de le jeter, pliez-le soigneusement en deux de sorte qu'il adhère à lui-même.</i></p>
<p>7.</p> 	<p>Vous appliquerez un nouveau timbre la Semaine 2 (Jour 8) et à nouveau la Semaine 3 (Jour 15), le Jour de changement du timbre. <i>Pour éviter une irritation, n'appliquez pas le nouveau timbre au même endroit de votre peau.</i></p>
<p>8.</p> 	<p><b>Ne portez pas de timbre la Semaine 4 (du Jour 22 au Jour 28).</b> Vous devriez avoir votre menstruation cette semaine-là.</p>
<p>9.</p> 	<p><b>Commencez votre nouveau cycle de quatre semaines en appliquant un nouveau timbre le Jour de changement du timbre, c'est-à-dire le lendemain du Jour 28 – quel que soit le jour du début ou de la fin de votre menstruation.</b></p>

**Si votre timbre se décolle partiellement ou complètement**

- Depuis moins d'un jour, essayez de le remettre en place ou appliquez immédiatement un nouveau timbre. Aucune méthode de contraception supplémentaire n'est nécessaire. *Votre Jour de changement du timbre restera le même.*

- **Depuis plus d'un jour OU si vous ne savez pas exactement depuis combien de temps il s'est décollé, VOUS POUVEZ DEVENIR ENCEINTE.**  
**Commencez immédiatement un nouveau cycle de quatre semaines** en appliquant un nouveau timbre.  
*Vous avez maintenant un nouveau Jour 1 et un nouveau Jour de changement du timbre. Vous devez utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant la première semaine de votre nouveau cycle.*
- N'essayez pas de réappliquer un timbre s'il ne colle plus, s'il s'est collé à lui-même ou à une autre surface, si un corps étranger s'y est collé ou s'il s'est déjà décollé partiellement ou complètement auparavant. N'utilisez aucun ruban adhésif ni bandage pour maintenir le timbre en place. Si vous ne pouvez pas le remettre en place, appliquez immédiatement un nouveau timbre.

### Surdose

Un surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements, et des saignements vaginaux pourraient se produire. En cas de surdosage soupçonné, enlevez tous les timbres et communiquez avec votre médecin, votre hôpital ou le centre antipoison de votre région.

### Si vous oubliez de changer votre timbre

- **Au début d'un cycle de timbres**  
Semaine 1 (Jour 1) : Si vous oubliez d'appliquer votre timbre, **vous pouvez devenir enceinte** : *vous devez utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant une semaine.* Appliquez le premier timbre de votre nouveau cycle aussitôt que vous vous en apercevez. *Vous avez maintenant un nouveau Jour de changement du timbre et un nouveau Jour 1.*
- **Au milieu de votre cycle de timbres**  
Semaine 2 ou Semaine 3 : Si vous oubliez de changer votre timbre pendant un ou deux jours, appliquez un nouveau timbre aussitôt que vous vous en apercevez. Appliquez encore un nouveau timbre le Jour de changement du timbre. Aucune méthode de contraception supplémentaire n'est nécessaire.  
  
Semaine 2 ou Semaine 3 : Si vous oubliez de changer votre timbre pendant plus de deux jours, **vous pouvez devenir enceinte** : commencez un nouveau cycle de quatre semaines aussitôt que vous vous en apercevez, en appliquant un nouveau timbre. *Vous avez maintenant un nouveau Jour de changement du timbre et un nouveau Jour 1. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire pendant la première semaine de votre nouveau cycle.*

- **À la fin de votre cycle de timbres**  
Semaine 4 : Si vous oubliez d'enlever votre timbre, retirez-le aussitôt que vous vous en apercevez. Commencez le cycle suivant le jour normal, c'est-à-dire le lendemain du Jour 28. Aucune méthode de contraception supplémentaire n'est nécessaire.
- **Au début du cycle de timbres suivant**  
Jour 1 (Semaine 1) : Si vous oubliez d'appliquer votre timbre, **vous pouvez devenir enceinte** : appliquez le premier timbre de votre nouveau cycle aussitôt que vous vous en apercevez. *Vous avez maintenant un nouveau Jour de changement du timbre et un nouveau Jour 1. Vous devez utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant la première semaine de votre nouveau cycle.*
- **Vous ne devez jamais rester sans porter de timbre pendant plus de sept jours.**

### Autres renseignements :

- Appliquez toujours votre timbre sur une peau propre et sèche. Évitez les endroits où la peau est rouge, irritée ou coupée. N'utilisez pas de crème, d'huile, de poudre ni de maquillage sur la peau à l'endroit où vous appliquerez un timbre ni près du timbre que vous portez. Cela pourrait décoller partiellement le timbre.
- Vous ne devez pas couper, endommager, ni modifier le timbre de quelque façon que ce soit.
- Si l'utilisation d'un timbre provoque une irritation désagréable, vous pouvez appliquer un nouveau timbre à un autre endroit jusqu'au prochain Jour de changement du timbre. Vous ne devez porter qu'un seul timbre à la fois.
- Certains médicaments peuvent changer le mode d'action du système contraceptif transdermique. Si vous prenez un médicament, vous devez en aviser votre fournisseur de soins de santé AVANT d'utiliser le timbre. *Vous devrez peut-être utiliser une méthode de contraception supplémentaire.*

### Comment se débarrasser d'EVRA :

Le timbre usagé contient encore des hormones. Pliez le timbre usagé soigneusement en deux de sorte qu'il adhère à lui-même avant de le jeter au rebut en vous assurant qu'il reste hors de la portée des enfants et des animaux familiers. Les ingrédients hormonaux actifs restant dans le timbre peuvent avoir des effets nocifs s'ils atteignent un milieu aquatique. Par conséquent, on ne doit pas jeter un timbre usagé ou non usagé dans les toilettes ou le déposer dans des systèmes d'évacuation de déchets liquides.

### **Quand vous passez de la pilule à EVRA :**

Si vous passez de la pilule au timbre contraceptif, attendez d'avoir votre menstruation. Si vous n'avez pas votre menstruation dans les cinq jours qui suivent la prise de votre dernière pilule active, consultez votre médecin ou votre clinique avant de commencer EVRA.

### **Rappels importants :**

1. Il est important d'utiliser le timbre contraceptif en suivant à la lettre les instructions de cette notice. Les erreurs de dosage accroissent le risque de devenir enceinte. C'est le cas si vous commencez votre cycle de contraception en retard ou si vous oubliez les jours de changement prévus.
2. N'utilisez pas ce médicament pour une autre indication que celle pour laquelle il a été prescrit. Ce médicament a été prescrit uniquement pour vous. Ne le donnez pas à d'autres personnes qui peuvent désirer un moyen de contraception.
3. Vous devez porter un timbre par semaine pendant trois semaines suivies d'une semaine sans timbre. **Vous ne devez jamais rester sans porter de timbre pendant plus de sept jours de suite.** Si vous ne portez pas de timbre pendant plus de sept jours de suite et que vous avez des rapports sexuels pendant cette période, vous courez le risque de devenir enceinte. Consultez votre médecin ou votre clinique.
4. **Si vous n'êtes pas sûre de la marche à suivre en cas d'erreur de dosage :**
  - Utilisez une méthode de contraception supplémentaire chaque fois que vous avez des rapports sexuels.
  - Contactez votre fournisseur de soins de santé pour lui demander des directives.
5. N'omettez d'utiliser aucun timbre, même si vous n'avez pas de rapports sexuels fréquents.
6. **De nombreuses femmes ont des taches ou de légères pertes sanguines, une sensibilité des seins ou des nausées au cours des trois premiers cycles.** Si ces symptômes se manifestent, n'arrêtez pas d'utiliser le timbre contraceptif. Habituellement, la situation se corrige d'elle-même. Si la situation ne s'améliore pas, consultez votre médecin ou votre clinique.
7. **Les erreurs d'utilisation de vos timbres peuvent aussi causer des taches ou des saignements légers.**
8. Contrairement à la pilule, la quantité de médicament que le timbre EVRA libère ne devrait pas être affectée par **les vomissements ni la diarrhée.**

9. **Si vous désirez modifier votre « Jour de changement du timbre »** pour l'appliquer un autre jour de la semaine, communiquez avec votre médecin.

10. **Assurez-vous de toujours avoir sous la main :**

- **une méthode de contraception non hormonale** (comme des condoms, de la mousse spermicide ou une éponge) à utiliser comme méthode supplémentaire en cas d'erreur de dosage.

11. **Si vous avez de la difficulté à vous rappeler de changer votre timbre contraceptif,** consultez votre médecin ou votre clinique sur la façon de faciliter le changement de votre timbre ou sur une autre méthode de contraception.

12. **Il n'est pas nécessaire d'arrêter d'utiliser le timbre contraceptif EVRA pour se donner une période de repos.**

13. Pour le changement du timbre, reportez-vous à la section **Comment utiliser EVRA.**

**Si vous avez des questions ou si vous n'êtes pas sûre de bien comprendre les renseignements figurant dans cette notice,** consultez votre médecin ou votre clinique.

### **Absence de menstruation :**

Il peut y avoir des moments où vous n'aurez pas votre menstruation régulière pendant la semaine sans timbre. Si vous avez utilisé correctement vos timbres contraceptifs et que vous n'avez pas de menstruation à la fin d'un cycle, continuez à utiliser vos timbres contraceptifs pendant le cycle suivant mais assurez-vous d'abord d'en informer votre fournisseur de soins de santé. Si vous n'avez pas utilisé vos timbres contraceptifs selon les instructions et que vous n'avez pas eu de menstruation au cours d'un mois donné, ou si vous n'avez pas eu de menstruations deux fois de suite, vous pourriez être enceinte. Consultez immédiatement votre fournisseur de soins de santé pour déterminer si vous êtes enceinte. Arrêtez d'utiliser le timbre contraceptif et utilisez une méthode de contraception non hormonale jusqu'à ce que vous soyez sûre de ne pas être enceinte.

### **Grossesse due à l'échec du timbre contraceptif :**

L'incidence de grossesses dues à l'échec de la contraception hormonale est d'environ un pour cent (c.-à-d. une grossesse pour 100 femmes par an) si la méthode est utilisée correctement. Le risque de devenir enceinte augmente avec l'utilisation incorrecte. En cas d'échec du timbre contraceptif, le risque pour le fœtus est minime.



**Avantages non contraceptifs des contraceptifs hormonaux :**

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

- réduction de l'incidence du cancer de l'utérus et des ovaires;
- réduction de la probabilité de lésions bénignes (non cancéreuses) du sein et de kystes ovariens;
- réduction des pertes de sang au cours des menstruations et cycles plus réguliers, ce qui réduit le risque d'anémie ferriprive (causée par une carence en fer);
- réduction de la sévérité des douleurs menstruelles et du syndrome prémenstruel;
- réduction de la sévérité de l'acné, de l'hirsutisme (croissance excessive des poils) et d'autres affections liées aux hormones mâles;
- fréquence moindre de grossesses extra-utérines (tubaires);
- fréquence moindre de maladie inflammatoire pelvienne aiguë.

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

Les effets secondaires suivants ont été observés chez des femmes utilisant EVRA :

Irritation de la peau

Une irritation de la peau, des rougeurs ou une éruption peuvent survenir au point d'application. Dans ce cas, on peut appliquer un nouveau timbre à un autre endroit jusqu'au jour de changement suivant.

Pertes sanguines vaginales

Les pertes sanguines vaginales inattendues ou les tachetures disparaissent en général après les premiers cycles d'utilisation du timbre contraceptif. Ces effets ne constituent pas une indication qu'il faut cesser d'utiliser le timbre contraceptif. Si les pertes sanguines surviennent au cours de plusieurs cycles ou durent plus de quelques jours, consultez votre médecin.

Autres effets secondaires

**Très fréquents :** gêne dans les seins, nausées, mal de tête, menstruations douloureuses.

**Fréquents :** douleur/gêne abdominale, acné, allergie, douleur au dos, saignements intermenstruels, grossissement des seins, douleur aux seins, bronchite, toux, diarrhée, étourdissements, fatigue, fièvre, flatulence, symptômes ressemblant à la grippe, démangeaisons génitales,

menstruations plus abondantes, inflammation, migraine, douleur musculaire, éruption, écoulement nasal ou nez bouché, mal de gorge, infection urinaire, écoulement vaginal, gêne/infection vaginale, vomissements, prise de poids.

**Peu fréquents :** caillot de sang dans un poumon

Les symptômes additionnels suivants ont été signalés chez des femmes prenant des contraceptifs hormonaux en général :

- Crampes ou ballonnement abdominal
- Changements au niveau des seins (sensibilité, grossissement)
- Changement d'appétit
- Changement du flux menstruel, tachetures, aménorrhée (absence de menstruation)
- Changements au niveau de la pigmentation de la peau
- Dépression
- Poussée excessive de poils/cheveux ou perte de cheveux
- Rétention d'eau/gonflement des bras ou des jambes
- Augmentation de la taille des fibromes utérins (croissances bénignes dans l'utérus)
- Ictère (jaunissement de la peau ou des yeux)
- Nervosité
- Changement de poids corporel (perte ou prise)

Il existe des cas peu fréquents où il faut changer la prescription des lentilles de contact ou cesser de les porter.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptômes/effets		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu fréquents	Douleur abdominale, nausées ou vomissements ou masse dans l'abdomen		✓	
	Masse dans le sein		✓	
	Crises convulsives			✓
	Douleur en étau ou pesanteur dans la poitrine			✓

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptômes/effets	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Douleur ou gonflement dans la jambe			✓
Sensation de tristesse persistante			✓
Douleur thoracique aiguë, crachements de sang ou manque soudain de souffle			✓
Perte soudaine de la vue, partielle ou complète, ou vision double Mal de tête intense et soudain ou aggravation de maux de tête, vomissements, étourdissements, troubles de la vue ou de la parole, ou encore faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe			✓  ✓
Pertes sanguines vaginales anormales		✓	
Gonflement inhabituel des membres		✓	
Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'utilisation du timbre contraceptif EVRA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver entre 15 et 30 °C. Ne pas réfrigérer ni congeler. Garder les timbres dans leur pochette protectrice à l'intérieur de la boîte d'origine. Appliquer le timbre dès sa sortie de l'emballage.

Garder les systèmes transdermiques neufs et usagés hors de la portée des enfants et des animaux familiers.

### NOTIFICATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en informer Santé Canada :

Téléphone sans frais : 866 234-2345  
Télocopieur sans frais : 866 678-6789  
Par courriel : [cadmp@hc-sc.gc.ca](mailto:cadmp@hc-sc.gc.ca)

Par la poste :  
Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)  
Direction des produits de santé commercialisés  
Santé Canada  
Pré Tunney, Indice de l'adresse : 0701C  
Ottawa, ON K1A 0K9

**REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez parler à votre médecin ou à votre pharmacien.**

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :  
<http://www.janssen-ortho.com>  
ou en communiquant avec le promoteur, Janssen-Ortho Inc.  
au : 1 800 567-3331

Ce dépliant a été préparé par :  
Janssen-Ortho Inc.  
Toronto, Ontario M3C 1L9

Dernière révision : 04 mai 2007

(N° de l'élément)

© 2007 JANSSEN-ORTHO Inc.

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

Logo de Janssen-Ortho