

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrRECLIPSEN™ 21 et **Pr**RECLIPSEN™ 28

Comprimés contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol, USP

Contraceptif oral

Actavis Pharma Company
6733 Mississauga Road, Suite 400,
Mississauga (Ontario)
Canada, L5N 6J5

Date de révision :
le 20 mai 2015

Numéro de contrôle : 184338

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE.....	28
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	28
CONSERVATION ET STABILITÉ	30
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
ESSAIS CLINIQUES	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	38
TOXICOLOGIE	39
RÉFÉRENCES	46
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	52

PrRECLIPSEN™ 21 et PrRECLIPSEN™ 28

Comprimés contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés / 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol	Les ingrédients inactifs comprennent: lactose anhydre, povidone, silice colloïdale, amidon de maïs, acide stéarique et vitamine E. Comprimés de placebo (pour RECLIPSEN™ 28 seulement) : lactose anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, jaune soleil F.C.F. sur laque d'aluminium et carmin d'indigo sur laque d'aluminium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

RECLIPSEN™ (comprimés de désogestrel/éthinylestradiol, USP) est indiqué pour :

- la prévention de la grossesse

CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés ne devraient pas être utilisés en présence de l'une des conditions de santé énumérées ci-dessous. Si l'une de ces conditions devait survenir pour la première fois pendant l'administration de contraceptifs hormonaux combinés, il faut immédiatement cesser de les prendre.

- Présence ou antécédents de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire);
- Antécédents ou épisodes actuels de troubles vasculaires cérébraux;
- Présence ou antécédents de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ou d'états prodromiques (p. ex., accident ischémique transitoire, angine de poitrine);
- Cardiopathie valvulaire accompagnée de complications;
- Présence ou antécédents de maladie hépatique grave, et ce, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale;
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes);

- Cancers, connus ou soupçonnés, influencés par les stéroïdes sexuels (p. ex., des organes génitaux ou du sein);
- Saignement vaginal anormal de cause inconnue;
- Ictère d'origine stéroïdienne ou ictère cholestatique ou antécédents d'ictère gravidique;
- Toute lésion oculaire causée par une maladie vasculaire ophtalmique, telle que perte partielle ou totale de la vue ou anomalie des champs visuels;
- Grossesse certaine ou soupçonnée;
- Épisodes ou antécédents de migraines avec aura focale;
- Antécédents ou épisodes de pancréatite associée à une hypertriglycémie grave;
- Présence de facteurs de risque graves ou multiples de thrombose artérielle ou veineuse :
 - Hypertension grave (tension artérielle systématiquement $\geq 160/100$ mm Hg)
 - Prédilection héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que la mutation du facteur V de Leiden et une résistance à la protéine C activée, un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, une hyperhomocystéinémie (p. ex. en raison des mutations C677T et A1298 du gène MTHFR), la mutation G20210A du gène de la prothrombine, et des anticorps antiphospholipides (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique)
 - Dyslipoprotéinémie grave
 - Tabagisme et âge > 35 ans
 - Diabète sucré avec atteinte vasculaire
 - Chirurgie majeure associée à un risque élevé de thromboembolie postopératoire (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
 - Immobilisation prolongée (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou des composants du contenant. Voir la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions graves

Le tabagisme augmente le risque d'effets indésirables graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient significatif chez les utilisatrices de contraceptifs oraux de plus de 35 ans et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Pour cette raison, les contraceptifs oraux combinés, y compris RECLIPSEN™, ne devraient pas être utilisés par des femmes âgées de plus de 35 ans et qui fument (voir la section **Cardiovasculaire** ci-dessous).

Les patientes doivent être informées du fait que les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les maladies sexuellement transmissibles (MST), y compris le VIH/SIDA. Pour se protéger contre les MST, les patientes devraient utiliser des condoms en latex **EN ASSOCIATION AVEC** des contraceptifs oraux.

Généralités

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

- A. Troubles thromboemboliques et cardiovasculaires** tels que thrombophlébite, embolie pulmonaire, troubles vasculaires cérébraux, ischémie myocardique, thrombose mésentérique et thrombose rétinienne.
- B. États qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire** (p. ex. immobilisation après un accident ou alitement au cours d'une maladie de longue durée). D'autres méthodes non hormonales de contraception devraient être utilisées jusqu'à ce que l'utilisatrice reprenne ses activités normales. Quant à l'utilisation des contraceptifs oraux lorsqu'on envisage une intervention chirurgicale, voir la rubrique **Considérations péri-opératoires**.
- C. Troubles visuels - partiels ou complets.**
- D. Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques.**
- E. Céphalée intense d'origine inconnue ou aggravation d'une céphalée migraineuse.**
- F. Augmentation du nombre de crises d'épilepsie**

Tout au long de cette section, le terme général « contraceptifs hormonaux combinés » est utilisé quand des données existent pour les contraceptifs oraux et non oraux. Le terme « contraceptifs oraux combinés » (COC) est utilisé quand des données n'existent que pour les contraceptifs oraux.

Les renseignements qui suivent proviennent d'essais sur les contraceptifs oraux combinés (COC).

La prise d'un COC est associée à une hausse du risque de plusieurs troubles graves, dont l'infarctus du myocarde, la thromboembolie, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), une néoplasie hépatique et une affection de la vésicule biliaire; les risques de morbidité grave et de mortalité sont toutefois faibles chez les femmes en bonne santé qui ne présentent pas de facteurs de risque sous-jacents. Le risque de morbidité et de mortalité augmente considérablement en présence d'autres facteurs de risque comme l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité et le diabète. Les autres troubles médicaux qui ont été associés à des événements indésirables sur la circulation sont le lupus érythémateux disséminé (1), le syndrome hémolytique et urémique (2-4), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) (5), la drépanocytose (6), la cardiopathie valvulaire et la fibrillation auriculaire (7, 8).

On a signalé que les troubles suivants pouvaient survenir ou s'aggraver tant pendant la grossesse que pendant la prise d'un COC, bien qu'un lien direct avec les COC n'ait pas été nettement établi : ictère et/ou prurit associé à une cholestase, formation de calculs biliaires, porphyrie (9), lupus érythémateux disséminé (10), syndrome hémolytique et urémique (11), chorée de Sydenham (12, 13), *herpes gestationis* (14, 15) et baisse de l'acuité auditive liée à l'otospongiose (16), angioedème héréditaire.

Les renseignements dans cette section proviennent principalement d'essais menés chez des femmes qui prenaient des COC ayant une teneur en œstrogènes et progestatifs plus élevée que

ceux qui sont couramment utilisés de nos jours. L'effet de la prise prolongée de COC contenant moins d'œstrogènes et de progestatifs reste à déterminer.

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancer du sein

Le vieillissement et les antécédents familiaux marqués sont les principaux facteurs de risque dans la survenue du cancer du sein. Les autres facteurs de risque établis comprennent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme tardive. Les groupes de femmes reconnus comme pouvant être à risque élevé pour le cancer du sein avant la ménopause sont les utilisatrices de longue date (plus de huit ans) de contraceptifs oraux ou celles qui en ont commencé l'utilisation à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'usage des contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Étant donné que l'augmentation potentielle du risque lié à l'utilisation de contraceptifs oraux est faible, il n'y a pas lieu pour l'instant de modifier les règles de prescription.

Les femmes qui reçoivent des contraceptifs oraux devraient être instruites sur la façon de pratiquer l'auto-examen des seins. Elles devraient prévenir leur médecin dès qu'elles détectent une masse quelconque. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé, car si un cancer du sein apparaît, la prise de médicaments contenant des œstrogènes peut provoquer une progression rapide de celui-ci.

Cancer du col de l'utérus

Le plus important facteur de risque de cancer du col de l'utérus est l'infection persistante par le virus du papillome humain (VPH). Certaines études épidémiologiques ont montré que l'utilisation à long terme de COC pourrait contribuer davantage à l'augmentation de ce risque, mais la mesure dans laquelle cette constatation est attribuable à des facteurs de confusion, par exemple l'examen systématique du col de l'utérus et les comportements sexuels y compris l'utilisation de méthodes de contraception dites de barrière, demeure controversée.

Carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire pourrait être associé aux contraceptifs oraux. Le risque semble augmenter avec la durée d'utilisation. Toutefois, le risque de cancer du foie attribuable (soit l'incidence excédentaire) à l'utilisation de contraceptifs oraux est très faible.

Cardiovasculaire

Facteurs prédisposant à la coronaropathie

La cigarette augmente le risque d'effets indésirables cardiovasculaires graves et la mortalité. Les contraceptifs oraux augmentent ce risque, surtout avec l'âge. Des données scientifiques convaincantes permettent d'établir à 35 ans la limite supérieure d'âge pour l'utilisation des contraceptifs oraux chez les fumeuses.

D'autres femmes présentent indépendamment un risque élevé de maladies cardiovasculaires. Ce sont les femmes atteintes de diabète, d'hypertension ou d'anomalies du métabolisme des lipides,

ou qui ont des antécédents familiaux de ces affections. On ignore si les contraceptifs oraux augmentent ce risque.

Chez les femmes non fumeuses et à faible risque, quel que soit leur âge, les avantages de l'utilisation des contraceptifs oraux l'emportent sur les risques cardiovasculaires liés aux préparations à faible teneur hormonale. Par conséquent, on peut prescrire à ces femmes des contraceptifs oraux jusqu'à l'âge de la ménopause.

Hypertension

Les patientes qui présentent une hypertension essentielle maîtrisée peuvent prendre un contraceptif hormonal, mais seulement sous surveillance médicale étroite. Si au cours du traitement, il survient une élévation significative de la tension artérielle chez une femme dont la tension artérielle initiale était normale ou chez une femme initialement hypertendue, il faut interrompre le traitement.

Fonction endocrinienne et métabolisme

Diabète

Les contraceptifs oraux à faible teneur hormonale actuels ont un effet minime sur le métabolisme du glucose. Les patientes diabétiques ou celles ayant des antécédents familiaux de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler toute détérioration du métabolisme glucidique. Les femmes prédisposées au diabète peuvent utiliser les contraceptifs oraux à condition qu'elles puissent faire l'objet d'une surveillance médicale étroite. Les jeunes patientes diabétiques dont la maladie est récente, bien maîtrisée et non associée à une hypertension ou à d'autres atteintes vasculaires, comme des altérations du fond d'œil, doivent être examinées plus souvent si elles prennent un contraceptif oral.

Effets sur les lipides et autres effets métaboliques

Chez une petite proportion des femmes, les contraceptifs oraux entraînent des modifications indésirables des taux de lipides. Les femmes qui présentent une dyslipidémie non maîtrisée doivent utiliser une méthode de contraception différente (voir aussi la section **CONTRE-INDICATIONS**). La hausse des taux plasmatiques de triglycérides peut entraîner une pancréatite et d'autres complications.

Gastro-intestinal

Selon les études épidémiologiques publiées, il se peut qu'il y ait un lien entre la prise d'un COC et la survenue de la maladie de Crohn ainsi que celle de la colite ulcéreuse, bien que ce lien ne soit pas nettement établi (17-22).

Génito-urinaire

Saignements vaginaux

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

Fibromes

Les patientes qui présentent des fibromes (léiomyomes) doivent être surveillées attentivement. Une augmentation soudaine de la taille des fibromes, une douleur et une sensibilité au toucher nécessitent l'interruption du traitement aux contraceptifs oraux.

Hématologique

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés et une augmentation du risque de maladies thrombotiques et thromboemboliques artérielles et veineuses, comme l'infarctus du myocarde, l'AVC, la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire.

Des études épidémiologiques ont démontré que l'incidence de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux combinés à faible teneur en œstrogène (< 50 mcg d'éthinylestradiol) est d'environ 3 à 12 cas pour 10 000 femmes-années, mais cette estimation varie en fonction du progestatif. L'incidence est d'un à cinq cas pour 10 000 femmes-années chez les femmes qui ne prennent pas de contraceptifs hormonaux combinés (59).

La prise de contraceptifs hormonaux combinés accroît le risque de TEV, comparativement à la non-utilisation. L'augmentation du risque de TEV est maximale au cours de la première année d'utilisation. Le risque augmenté de TEV associé à la prise de contraceptifs hormonaux combinés est inférieur au risque de TEV associé à la grossesse, qui est évalué à 5 à 20 cas pour 10 000 années-femmes ou associé au post-partum, qui est estimé à 40 à 65 cas pour 10 000 années-femmes. Le risque est également augmenté suivant l'initiation de contraceptifs hormonaux combinés ou suivant la reprise des mêmes ou de différents contraceptifs hormonaux combinés après une interruption de quatre semaines ou plus. La TEV est mortelle dans 1 à 2 % des cas (23) (59).

Plusieurs études épidémiologiques indiquent que les contraceptifs oraux de troisième génération, y inclus ceux contenant le désogestrel, sont associés à un plus grand risque de thromboembolie veineuse que certains contraceptifs oraux de deuxième génération. Ces études indiquent un risque environ deux fois plus élevé, ce qui correspond à 1 à 2 cas de thromboembolie veineuse pour un taux d'utilisation de 10 000 femmes-années. Cependant, des données provenant d'études supplémentaires n'ont pas démontré cette différence au niveau du risque.

Très rarement, des cas de thromboses ont été signalés dans d'autres vaisseaux sanguins, comme les veines et les artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes chez des utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés.

Les symptômes des événements thrombotiques / thromboemboliques veineux ou artériels ou d'accident vasculaire cérébral peuvent inclure une douleur et/ou une enflure à une seule jambe, une douleur thoracique intense et soudaine (qu'elle irradie ou non dans le bras gauche), un essoufflement soudain, un début soudain d'une toux, tout mal de tête inhabituel intense prolongé, une perte soudaine partielle ou totale de la vision, une diplopie, un trouble de l'élocution ou une aphasie, des vertiges, un collapsus avec ou sans convulsions partielles, une faiblesse ou des

engourdissements très marqués affectant soudainement un côté ou une partie du corps, des troubles moteurs, abdomen « aigu ».

Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse

D'autres facteurs de risque généraux de TEV comprennent, sans toutefois s'y limiter :

- des antécédents personnels
- des antécédents familiaux (comme un membre de la famille directe ayant présenté une TEV à un âge relativement précoce). Dans les cas où une prédisposition héréditaire ou acquise à la TEV est soupçonnée chez une femme, il faut l'adresser à un spécialiste avant de lui prescrire des contraceptifs hormonaux combinés.
- obésité grave (indice de masse corporelle $> 30 \text{ kg/m}^2$)
- lupus érythémateux disséminé.

Le risque de TEV augmente aussi avec l'âge et le tabagisme.

Le risque de TEV peut être temporairement plus élevé en cas d'immobilisation prolongée, de chirurgie majeure, de chirurgie à la jambe ou de traumatisme majeur. Dans de tels cas, il est recommandé d'interrompre la prise du CHC (au moins quatre semaines avant une chirurgie électorale) et de ne le reprendre que deux semaines suivant la remobilisation complète (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

De plus, les patientes ayant des thrombophlébites superficielles, des varices ou qui ont une jambe dans le plâtre doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Il n'y a pas de consensus quant au rôle possible de ces conditions sur l'étiologie de la thromboembolie veineuse.

Autres facteurs de risque de thromboembolie artérielle

Le risque de complications thromboemboliques artérielles augmente dans les cas suivants :

- augmentation en âge
- tabagisme (le risque augmente davantage chez les gros fumeurs qui avancent en âge, surtout chez les femmes de plus de 35 ans)
- dyslipoprotéinémies
- obésité (indice de masse corporelle $> 30 \text{ kg/m}^2$)
- hypertension
- migraine
- cardiopathie valvulaire
- fibrillation auriculaire
- antécédents familiaux (par exemple, une thrombose artérielle chez un membre de la famille à un âge relativement précoce). Dans les cas où une prédisposition héréditaire est soupçonnée chez une femme, il faut l'adresser à un spécialiste avant de lui prescrire des contraceptifs hormonaux combinés.

Hépatique/biliaire/pancréatique

En cas de perturbations aiguës ou chroniques de la fonction hépatique, la patiente peut devoir cesser de prendre le contraceptif oral combiné jusqu'à la normalisation des marqueurs de la fonction hépatique.

Ictère

Chez les femmes qui ont des antécédents d'ictère, les contraceptifs oraux doivent être prescrits avec grande prudence et sous une surveillance médicale étroite. Une cholestase liée à la prise de contraceptifs oraux a été décrite chez des femmes qui avaient déjà présenté une cholestase liée à la grossesse. Les femmes qui ont des antécédents de cholestase peuvent voir leur affection réapparaître avec la prise subséquente d'un contraceptif hormonal.

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

Si une patiente présente un ictère de type cholestatique, elle ne devrait pas recommencer l'usage de contraceptifs oraux. Chez les femmes qui prennent un contraceptif hormonal, des modifications de la composition de la bile peuvent survenir et une augmentation de l'incidence des calculs biliaires a été signalée.

Affection de la vésicule biliaire

Les patientes sous contraceptifs oraux présentent un plus grand risque de présenter une affection de la vésicule biliaire exigeant une chirurgie, au cours de la première année d'utilisation. Ce risque peut doubler après quatre ou cinq ans d'utilisation.

Nodules hépatiques

Des nodules hépatiques (adénomes et hyperplasie nodulaire focale) ont été signalés, surtout chez les utilisatrices de longue date des contraceptifs oraux. Bien que ces lésions soient extrêmement rares, elles ont 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 abdominale aiguë ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

Immunitaire

Œdème de Quincke

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber des symptômes d'œdème de Quincke, en particulier chez les femmes qui présentent un œdème de Quincke héréditaire (24-26).

Neurologique

Migraine et céphalée

L'apparition ou l'exacerbation d'une migraine ou la survenue de céphalées inhabituelles qui sont récurrentes, persistantes ou intenses nécessitent l'arrêt de la prise du contraceptif hormonal et l'évaluation de la cause. Les femmes souffrant de céphalées migraineuses qui prennent des contraceptifs oraux pourraient présenter un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Ophthalmologique

Les femmes enceintes ou qui prennent un contraceptif oral peuvent présenter un œdème de la cornée, ce qui peut entraîner des troubles de la vision ou diminuer la tolérance aux verres de contact, surtout de type rigide. Les lentilles souples ne posent habituellement pas de difficulté. En présence de changement de la vision ou d'une tolérance réduite à l'égard des lentilles, leur port pourrait être arrêté temporairement ou de façon permanente.

Considérations péri-opératoires

Chez les femmes qui prennent un contraceptif oral, le risque de complications thromboemboliques après une intervention chirurgicale majeure est plus élevé. Il faudrait, si possible, interrompre l'utilisation du contraceptif oral et recourir à autre méthode de contraception au moins un mois avant une intervention chirurgicale **MAJEURE** non urgente. Après l'intervention chirurgicale, le retour aux contraceptifs oraux ne devrait pas se faire avant la première menstruation qui suit la sortie de l'hôpital.

Psychiatrique

Les patientes qui ont des antécédents de troubles émotionnels, surtout de type dépressif, pourraient être plus sujettes à des rechutes lorsqu'elles prennent un contraceptif oral. En cas de rechute grave, le recours à une méthode alternative de contraception devrait aider à déterminer l'existence d'un rapport de causalité. Les femmes atteintes du syndrome prémenstruel peuvent avoir une réaction variable aux contraceptifs oraux, allant de l'atténuation des symptômes à leur aggravation.

Rénal

Rétention hydrique

Les contraceptifs hormonaux peuvent causer un certain degré de rétention hydrique. En présence de troubles pouvant être aggravés par la rétention hydrique, ils doivent être prescrits avec prudence, et seulement sous surveillance étroite.

Fonction sexuelle/reproduction

Retour de la fécondité

Après l'arrêt de la contraception orale, la conception devrait être différée au moins jusqu'à ce qu'un cycle menstruel normal soit survenu spontanément, afin que la date du début de la grossesse puisse être déterminée. Durant cette période, une autre méthode de contraception devrait être utilisée.

Aménorrhée

Certaines femmes peuvent ne pas présenter de saignement de retrait pendant l'intervalle sans hormone. Si les directives de prise du contraceptif oral combiné ont été respectées, une grossesse est peu probable. Toutefois, si une femme n'a pas respecté ces directives durant la période précédant la première absence de saignement de retrait, ou si elle ne présente pas de saignement

de retrait deux mois de suite, il faut écarter la possibilité d'une grossesse, avant de poursuivre la prise du contraceptif oral combiné.

Les femmes qui ont des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou de cycle menstruel irrégulier pourraient continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après l'interruption du traitement à base d'œstro-progestatifs.

L'aménorrhée, surtout si elle est associée à la galactorrhée, qui persiste pendant six mois ou plus après l'arrêt de la contraception orale, nécessite un examen attentif de la fonction hypothalamo-hypophysaire.

Réduction de l'efficacité

L'efficacité des contraceptifs oraux combinés peut être réduite si la femme oublie de prendre des comprimés, présente des troubles gastro-intestinaux ou prend d'autres médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Peau

La prise d'un contraceptif oral combiné peut parfois causer un chloasma, surtout chez les femmes qui ont des antécédents de masque de grossesse. Les femmes prédisposées au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou au rayonnement ultraviolet lorsqu'elles prennent un COC.

Populations particulières

Femmes enceintes

Les femmes enceintes ne devraient pas prendre de contraceptifs oraux. Si une femme devient enceinte pendant le traitement par RECLIPSENTM, elle doit cesser de le prendre. Toutefois, s'il y a conception au cours de l'utilisation des contraceptifs oraux, il n'y a pas de données concluantes indiquant que les œstrogènes et les progestatifs contenus dans les contraceptifs oraux affecteront le développement du fœtus.

Femmes qui allaitent

Chez les femmes qui allaitent, l'utilisation des contraceptifs oraux provoque l'excrétion des constituants hormonaux dans le lait maternel, ce qui peut en réduire la qualité et la quantité. Certains essais publiés ont révélé que, durant l'allaitement, 0,1 % de la dose maternelle quotidienne de lévonorgestrel (27) et 0,02 % de la dose maternelle quotidienne d'éthinylestradiol (28) pouvaient être transférées au nouveau-né par le lait. Des effets indésirables ont été signalés chez le nourrisson, y compris la jaunisse et l'augmentation du volume des seins (29). Il faut recommander à la femme qui allaite d'utiliser une méthode de contraception autre que les contraceptifs oraux jusqu'au sevrage complet de son enfant.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol n'ont pas été établies chez les femmes de moins de 18 ans.

L'utilisation de ce produit avant l'apparition des premières menstruations n'est pas indiquée.

Personnes âgées

RECLIPSEN™ n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Examen physique et suivi

Avant toute utilisation de contraceptifs oraux, on doit effectuer une anamnèse et un examen physique complets comprenant la mesure de la tension artérielle et prendre soigneusement note des antécédents familiaux. De plus, il faut éliminer la possibilité de troubles de la coagulation si un membre de la famille de la femme a présenté une maladie thromboembolique (p. ex. thrombose veineuse profonde, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) tôt dans sa vie. Il faut aussi examiner les seins, le foie, les membres et les organes pelviens de la patiente et faire un test de Papanicolaou (PAP) si celle-ci est sexuellement active.

Le premier examen de contrôle doit avoir lieu trois mois après le début de l'utilisation du contraceptif oral. Par la suite, un examen doit être effectué au moins une fois par an, ou plus fréquemment si nécessaire. L'examen annuel doit comporter les mêmes vérifications et examens effectués au moment de l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations du Groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Une augmentation du risque de survenue des effets indésirables graves suivants a été associée à la prise de contraceptifs hormonaux combinés:

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

Les effets indésirables suivants ont également été signalés chez les patientes qui prennent des contraceptifs hormonaux combinés : des nausées et des vomissements, qui sont les effets indésirables les plus fréquents, surviennent chez environ 10 % ou moins des femmes au cours du premier cycle. En règle générale, les autres effets indésirables surviennent moins fréquemment ou occasionnellement et comprennent :

- aménorrhée pendant et après le traitement
- augmentation de la taille des léiomyomes utérins
- perte de l'audition liée à l'otospongiose^a
- candidose vaginale
- cataractes
- céphalées
- chloasma ou mélasma qui peut persister
- chorée
- chorée de Sydenham^a
- chute des cheveux
- colite ulcéreuse
- diarrhée
- diminution de la tolérance aux glucides
- diminution possible de la lactation si le contraceptif hormonal est donné immédiatement post-partum
- douleurs abdominales
- dysménorrhée
- éruption cutanée (allergique)
- éruption hémorragique
- érythème noueux
- érythème polymorphe
- état dépressif
- étourdissements
- formation de calculs biliaires^a
- herpes gestationis^a
- hirsutisme
- hyperplasie endocervicale
- hypersensibilité
- hypertension^a
- hypertriglycémie (augmentation du risque de pancréatite chez les utilisatrices de COC)
- ictère cholestatique
- ictère lié à une cholestase^a
- insuffisance rénale
- intolérance aux verres de contact
- lupus érythémateux disséminé^a
- maladie de Crohn
- microrragies
- migraine
- modification de l'appétit
- modification de la courbure de la cornée (accentuation)
- modification de la tolérance au glucose ou effet sur la résistance périphérique à l'insuline
- modification du flux menstruel
- modifications de la libido
- modifications mammaires (sensibilité, augmentation du volume des seins, sécrétion)

- nervosité
- névrite optique
- œdème
- angioedème (les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber des symptômes d'angioedème chez les femmes qui présentent un angioedème héréditaire)^a
- pancréatite
- troubles auditifs
- pertes vaginales
- phénomène de Raynaud
- porphyrie
- prise ou perte de poids
- prurit lié à une cholestase^a
- rhinite
- saignements intermenstruels
- infertilité temporaire à l'arrêt du traitement
- symptômes gastro-intestinaux (tels que crampes abdominales et ballonnement)
- syndrome évoquant une cystite
- syndrome hémolytique et urémique
- syndrome prémenstruel
- thrombose rétinienne
- troubles de la fonction hépatique
- urticaire
- vaginite

^a Survenue ou aggravation de conditions pour lesquelles le lien avec la prise d'un COC est incertain

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux de survenue des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés à ceux qui sont observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur d'autres médicaments. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques sont utiles pour déterminer des événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les incidences approximatives.

Parmi les 1 195 sujets, 86 % ont signalé un ou plusieurs effets indésirables. Selon les investigateurs, la plupart de ces effets (64 %) n'étaient pas attribuables à l'utilisation de comprimés contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol. Environ 12 % de la population totale des participantes ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable.

RÉPARTITION GLOBALE DES EFFETS INDÉSIRABLES (EI) CLINIQUES CHEZ LES PARTICIPANTES, TOUS LES GROUPES CONFONDUS

CATÉGORIE D'EI CLINIQUES	NOUVELLES UTILISATRICES n (%) ^a		CHANGEMENT DE CONTRACEPTIF n (%)		TOTAL n (%)	
	Total des patientes ayant participé	549	(100,0)	645	(100,0)	1194 ^b
Patientes ayant présenté un EI clinique	458	(83,4)	569	(88,2)	1027	(86,0)
Patientes ayant présenté un EI clinique grave	20	(3,6)	18	(2,7)	38	(3,1)
Participantess ayant présenté un EI clinique contribuant à l'abandon du traitement ^c	76	(13,8)	70	(10,9)	146	(12,2)
Patientes ayant présenté un EI clinique raisonnablement, possiblement, probablement ou définitivement lié au traitement	197	(35,8)	236	(36,5)	433	(36,2)

^a Les pourcentages sont exprimés par rapport au nombre total de patientes ayant participé.

^b La catégorie de participante (nouvelles utilisatrices/changement de contraceptif) n'a pu être déterminée avec précision chez un sujet.

^c En tout, 145 participantes ont évoqué un EI clinique comme principale raison justifiant leur abandon du traitement.

À l'exception d'effets indésirables liés aux menstruations, aucune modification significative quant à l'incidence des effets indésirables dans le temps n'a été signalée. Aucun effet indésirable lié au médicament n'a été observé au cours d'examens physiques généraux ou d'examen gynécologique. À l'examen des seins, on a constaté une diminution des nodules. Aucun changement en ce qui a trait à l'indice de masse corporelle ou à la tension artérielle n'a été observé. La répartition des anomalies observées lors des cytologies du col de l'utérus avant l'essai était comparable à celle obtenue lors de la dernière visite médicale. Aucune patiente n'a obtenu des résultats d'analyses de routine de laboratoire anormaux au point de justifier l'arrêt précoce du traitement ou l'hospitalisation.

Des examens ophtalmologiques détaillés, y compris l'utilisation de la lampe à fente, ont été effectués chez un sous-groupe de 28 femmes en bonne santé, avant l'essai et après 12 cycles. Aucune baisse d'acuité visuelle n'a été signalée. Un examen ophtalmologique complet n'a pas permis de lier quelque changement que ce soit à l'utilisation de comprimés contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol.

PRÉVALENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS^a AU COURS DES CYCLES INCIDENCE AU COURS D'UN ESSAI CLINIQUE; N = 1 195 AU TOTAL (%)

-Appareil ou système-	Cycle						
	1	2	3		12	18	21

Effet indésirable	Nombre de patientes par cycle						
	1095	1064	1001	863	465	115	30
– Organisme en général –							
Douleurs abdominales	115 (10,5)	71 (6,7)	58 (5,8)	42 (4,9)	20 (4,3)	4 (3,5)	1 (3,3)
Asthénie	27 (2,5)	18 (1,7)	11 (1,1)	11 (1,3)	2 (0,4)	1 (0,9)	1 (3,3)
Malaise	26 (2,4)	13 (1,2)	10 (1,0)	6 (0,7)	4 (0,9)	2 (1,7)	0 (0,0)
– Système digestif –							
Diarrhée	40 (3,6)	29 (2,7)	23 (2,3)	26 (3,0)	3 (0,6)	2 (1,7)	0 (0,0)
Dyspepsie	13 (1,2)	12 (1,1)	9 (0,9)	10 (1,2)	5 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nausées	99 (9,0)	66 (6,2)	55 (5,5)	26 (3,0)	8 (1,7)	3 (2,6)	0 (0,0)
Vomissements	25 (2,3)	22 (2,1)	21 (2,1)	16 (1,8)	4 (0,9)	0 (0,0)	1 (3,3)
– Appareil musculo-squelettique –							
Douleurs dorsales	78 (7,1)	47 (4,4)	30 (3,0)	27 (3,1)	14 (3,0)	3 (2,6)	1 (3,3)
– Système nerveux / état psychiatrique –							
Dépression	25 (2,3)	20 (1,9)	18 (1,8)	10 (1,2)	4 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Étourdissements	18 (1,6)	16 (1,5)	8 (0,8)	18 (2,1)	3 (0,6)	1 (0,9)	0 (0,0)
Céphalées	389 (35,5)	286 (26,9)	220 (22,0)	191 (22,1)	87 (18,7)	19 (16,5)	5 (16,7)
Migraine	21 (1,9)	23 (2,2)	13 (1,3)	11 (1,3)	3 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
– Appareil respiratoire –							
Rhinite allergique	9 (0,8)	11 (1,0)	13 (1,3)	9 (1,0)	12 (2,6)	1 (0,9)	0 (0,0)
Toux	26 (2,4)	17 (1,6)	17 (1,7)	16 (1,8)	5 (1,1)	2 (1,7)	0 (0,0)
Grippe	25 (2,3)	27 (2,5)	11 (1,1)	11 (1,3)	4 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Pharyngite	65 (5,9)	45 (4,2)	42 (4,2)	27 (3,1)	11 (2,4)	5 (4,4)	0 (0,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	93 (8,5)	86 (8,1)	63 (6,3)	52 (6,0)	20 (4,3)	7 (6,1)	1 (3,3)
– Appareil génito-urinaire –							
Douleur aux seins	75 (6,8)	55 (5,2)	51 (5,1)	15 (1,7)	4 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Dysménorrhée	323 (29,5)	155 (14,6)	121 (12,1)	88 (10,2)	49 (10,5)	8 (7,0)	5 (16,7)
Candidose vaginale	11 (1,0)	12 (1,1)	7 (0,7)	14 (1,6)	9 (1,9)	3 (2,6)	0 (0,0)
Cystite	9 (0,8)	11 (1,0)	7 (0,7)	5 (0,6)	4 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)

^a Effets indésirables signalés chez plus de 5 % des patientes.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables les plus graves liés à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés sont indiqués dans la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. D'autres effets indésirables ayant été signalés chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés mais pour lesquels l'association avec le produit n'a été ni confirmé ni réfuté sont¹:

Appareil ou système	Courant / peu courant (plus de 1/1 000)	Rare (moins de 1/1 000)
---------------------	--	----------------------------

Appareil ou système	Courant / peu courant (plus de 1/1 000)	Rare (moins de 1/1 000)
Troubles du système immunitaire		Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Gain pondéral, rétention hydrique	Perte pondérale
Troubles du système nerveux	Céphalées, migraines, baisse de la libido, état dépressif, altération de l'humeur	Augmentation de la libido
Troubles oculaires		Intolérance aux lentilles cornéennes
Troubles gastro-intestinaux	Nausées, vomissement, douleur abdominale, diarrhées	
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption cutanée, urticaire	Érythème noueux, érythème polymorphe
Troubles du système reproducteur et de la poitrine	Douleur aux seins, sensibilité des seins, hypertrophie des seins	Pertes vaginales, écoulement des seins

[†] Le terme MedDRA (version 6.1) le plus approprié a été utilisé pour décrire un effet indésirable. Quoique les synonymes et les affections liées n'aient pas été énumérés, ils devraient également être pris en considération.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La prise concomitante d'un contraceptif oral et d'autres médicaments peut entraîner des saignements intermenstruels ou modifier l'effet de l'un ou l'autre des médicaments (voir Tableau 1 et Tableau 2). Une réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux est plus susceptible de se produire avec les préparations à faible teneur hormonale. Il est important de vérifier tous les médicaments, délivrés sur ordonnance ou non, que prend une patiente avant de lui prescrire des contraceptifs oraux.

Interactions médicament-médicament

Tableau 1 : Médicaments qui peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs oraux

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Prise en charge proposée
Antiacides		Réduction de l'absorption intestinale des progestatifs.	Deux heures doivent séparer la prise des médicaments.
Antibiotiques (30)	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Trouble de la circulation entérohépatique, accélération du transit intestinal.	Pour un traitement de courte durée, employer une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, utiliser une autre méthode.
	Rifabutine Rifampicine	Augmentation du métabolisme des progestatifs. Accélération présumée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode.

Tableau 1 : Médicaments qui peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs oraux

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Prise en charge proposée
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Également, trouble de la circulation entérohépatique.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, utiliser une autre méthode
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux, ce qui accroît le risque d'ictère cholestatique.	
Anticonvulsivants (31-33)	Carbamazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Topiramate	Induction des enzymes microsomales hépatiques: accélération du métabolisme des œstrogènes et intensification de la fixation du progestatif et de l'éthinylestradiol à la protéine de liaison des stéroïdes sexuels (SHBG).	Utiliser un contraceptif oral à plus forte teneur hormonale (50 µg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode.
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode.
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Réduction des taux sériques élevés de triglycérides et de cholestérol, ce qui réduit l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs de la protéase du VHC	Bocéprévir Télaprévir	À confirmer	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Inhibiteurs de la protéase du VIH (34)	Ritonavir	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (29, 35)	Névirapine	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Benzodiazépines Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode supplémentaire ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, utiliser une autre méthode ou augmenter la dose du contraceptif oral.

Tableau 1 : Médicaments qui peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs oraux

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Prise en charge proposée
Divers médicaments	Analgésiques Antihistaminiques Antimigraineux Phénylbutazone Vitamine E	Réduction possible de l'efficacité des contraceptifs oraux, laquelle reste à confirmer.	

Les contraceptifs oraux peuvent entraver le métabolisme d'autres médicaments, ce qui peut en faire augmenter (p. ex. cyclosporine) ou diminuer (p. ex. lamotrigine) les concentrations plasmatiques et tissulaires.

Tableau 2 : Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Prise en charge proposée
Alcool		Augmentation possible des concentrations d'éthanol ou d'acétaldéhyde.	À prendre avec modération
Agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-2	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence
Anticoagulants	Tous	Les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation et réduisent l'efficacité des anticoagulants. Les contraceptifs oraux peuvent toutefois potentialiser l'action des anticoagulants chez certaines patientes.	Utiliser une autre méthode.
Anticonvulsivants	Tous	Les œstrogènes peuvent accroître le risque de convulsions.	Utiliser une autre méthode.
	Lamotrigine	Des convulsions peuvent survenir par suite de la réduction des concentrations de lamotrigine.	Utiliser une autre méthode.
Antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent altérer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utiliser un contraceptif oral à faible dose d'œstrogène et de progestatif ou une autre méthode. Surveiller la glycémie.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthyl dopa	L'œstrogène cause une rétention sodique et le progestatif n'a pas d'effet.	Utiliser un contraceptif oral à faible teneur en œstrogène ou une autre méthode.
	Bêta-bloquants	Augmentation de l'effet du médicament (réduction du métabolisme).	Adapter au besoin la dose du médicament. Surveiller l'état cardiovasculaire.

Tableau 2 : Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Prise en charge proposée
Antipyrétiques	Acétaminophène	Augmentation du métabolisme et de la clairance rénale.	Il se peut qu'on doive augmenter la dose du médicament.
	Antipyridine	Troubles du métabolisme.	Réduire la dose du médicament.
	AAS	Les effets de l'AAS peuvent être réduits par la prise à court terme d'un contraceptif oral.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'AAS en cas de traitement prolongé par l'AAS.
Acide aminocaproïque		En théorie, une hypercoagulabilité peut survenir parce que les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter la prise concomitante.
Bêta-mimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Adapter au besoin la dose du médicament. La suspension de la prise du médicament peut entraîner une activité excessive du médicament.
Caféine		Les effets de la caféine peuvent être potentialisés car les contraceptifs oraux peuvent altérer le métabolisme hépatique de la caféine.	À prendre avec modération
Hypocholestérolémiant	Clofibrate	Leur action peut être bloquée par les contraceptifs oraux. Les contraceptifs oraux peuvent aussi augmenter le métabolisme du clofibrate.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose du clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée des concentrations sériques.	Il pourrait être nécessaire de réduire la dose.
Cyclosporine		Peut mener à une augmentation des concentrations de cyclosporine et à l'hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourrait être nécessaire de diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		Il a été signalé que les contraceptifs oraux pouvaient altérer le métabolisme des folates.	La patiente pourrait nécessiter un apport alimentaire additionnel ou prendre un supplément.
Méperidine		Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC en raison de la baisse du métabolisme de la méperidine.	Utiliser cette association avec prudence

Tableau 2 : Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Prise en charge proposée
Tranquillisants à base de phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et tous les médicaments semblables	Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémiant de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicament ou un contraceptif oral à plus faible dose. En cas de galactorrhée ou d'hyperprolactinémie, utiliser une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Augmentation de l'effet (augmentation du métabolisme).	Utiliser avec prudence
Théophylline	Tous	Réduction de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les concentrations de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (possiblement d'autres)	Augmentation des effets indésirables (p. ex., dépression).	Utiliser avec prudence
Vitamine B ₁₂		On a signalé que les contraceptifs oraux pouvaient réduire les concentrations sériques de vitamine B ₁₂ .	La patiente pourrait nécessiter un apport supplémentaire ou prendre un supplément.

Plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH ou du VHC (p. ex. le ritonavir, le télaprévir et le bocéprévir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. la névirapine) ont été étudiés dans le cadre d'une administration concomitante par voie orale avec des contraceptifs hormonaux combinés. Dans certains cas, on a noté des changements (augmentation et diminution) significatifs de l'ASC (aire sous la courbe) moyenne de l'œstrogène et du progestatif et l'atteinte potentielle du métabolisme hépatique. L'efficacité et l'innocuité des contraceptifs oraux pourraient être altérées. Les professionnels de la santé doivent consulter la monographie de chaque inhibiteur de la protéase du VIH et du VHC pour en savoir davantage sur les interactions médicament-médicament.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbes médicinales

Les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent produire une induction des enzymes hépatiques (cytochrome P₄₅₀) et de la glycoprotéine p, un transporteur membranaire, et réduire l'efficacité des stéroïdes contraceptifs. Des saignements intermenstruels peuvent aussi y être associés.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Les résultats des épreuves de laboratoire doivent être interprétés en tenant compte du fait que la patiente prend des contraceptifs oraux. Ces derniers peuvent modifier les résultats des épreuves de laboratoire suivantes :

Épreuves de la fonction hépatique

Aspartate aminotransférase (ASAT) sérique : augmentations variables signalées.
Phosphatase alcaline et gamma-glutamyl transférase (GGT) : légère augmentation.

Tests de coagulation

Une augmentation légère des valeurs obtenues a été rapportée pour certains paramètres comme la prothrombine et les facteurs VII, VIII, IX et X.

Épreuve de la fonction thyroïdienne

La liaison aux protéines de la thyroxine augmente comme en témoigne l'augmentation de la concentration sérique totale de thyroxine et la diminution du T₃ capté sur résine.

Lipoprotéines

On peut observer de petites modifications de la fraction lipoprotéique du cholestérol; la signification clinique n'a pas été démontrée.

Gonadotrophines

La production de LH et de FSH est supprimée par l'utilisation de contraceptifs oraux. Attendre deux semaines après l'arrêt de la prise des contraceptifs oraux avant de mesurer ces paramètres.

Tolérance au glucose

Les résultats de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale sont demeurés inchangés ou ont présenté une réduction légère.

Prélèvements de tissus

Les pathologistes doivent être informés de la prise de contraceptifs oraux avant l'examen de prélèvements obtenus par suite d'une intervention chirurgicale ou de frottis vaginaux provenant d'un test Pap.

Bienfaits non contraceptifs des contraceptifs oraux

Outre la contraception, plusieurs bienfaits sur la santé ont été rapportés avec les contraceptifs oraux.

1. Les contraceptifs oraux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'endomètre et des ovaires.
2. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité de présenter une affection bénigne du sein, ce qui résulte en une réduction du nombre de biopsies du sein.
3. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité d'apparition de kystes ovariens fonctionnels.
4. Les utilisatrices des contraceptifs oraux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive.
5. Les contraceptifs oraux peuvent réduire la gravité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel et atténuer l'acné commune, l'hirsutisme et d'autres affections liées aux androgènes.
6. Les contraceptifs oraux contribuent à faire diminuer l'incidence des inflammations pelviennes aiguës et, par ce fait même, celle des grossesses ectopiques.

7. Les contraceptifs oraux peuvent avoir des effets bénéfiques sur l'endométriose.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les patientes doivent être avisées de lire la notice d'emballage avant de commencer le traitement par RECLIPSENTM et toutes les fois qu'un doute survient quant à l'administration. Si des questions supplémentaires subsistent, les patientes devraient communiquer avec leur médecin ou le personnel de leur clinique.

Les comprimés RECLIPSENTM sont offerts selon un schéma posologique de 21 jours ou de 28 jours. Les comprimés RECLIPSENTM doivent être pris chaque jour, à peu près à la même heure, jusqu'à ce que la plaquette soit vide. La patiente peut commencer à prendre RECLIPSENTM le jour 1 de son cycle menstruel (soit le premier jour de l'écoulement menstruel), ou le premier dimanche après le début de ses menstruations. Si ses menstruations commencent un dimanche, la patiente doit prendre le premier comprimé le jour même.

Posologie

RECLIPSENTM 21 (schéma de 21 jours) : La patiente prend un comprimé blanc par jour pendant 21 jours consécutifs (trois semaines), puis aucun comprimé pendant les sept jours (une semaine) suivants. La période ne correspondant à la prise d'aucune pilule ne doit pas dépasser sept jours consécutifs. La patiente commencera une nouvelle plaquette le huitième jour. Les menstruations seront présentes probablement pendant les 7 jours correspondant à l'arrêt de la prise de comprimé (il est possible que les saignements soient moins abondants et durent moins longtemps que d'habitude).

RECLIPSENTM 28 (schéma de 28 jours) : La patiente prend un comprimé blanc par jour pendant 21 jours (trois semaines) consécutifs, puis un comprimé vert pendant les sept jours (une semaine) suivants. La patiente commencera une nouvelle plaquette (les comprimés blancs) le huitième jour, après avoir pris tous les comprimés verts. Elle aura probablement ses menstruations durant la période où elle prendra les comprimés verts. Avec ce schéma, la patiente ne doit pas passer une journée sans prendre de comprimé.

Comprimés oubliés :

La patiente devrait être avisée d'utiliser le tableau ci-dessous si elle oublie de prendre un comprimé contraceptif ou plus. Les directives sont données en fonction du nombre de comprimés oubliés et du moment du début de la prise des comprimés.

Cycle débutant le dimanche	Cycle débutant le Jour 1
Oubli d'un comprimé	Oubli d'un comprimé
Prenez-le aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre 2 comprimés le même jour.	Prenez-le aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre 2 comprimés le même jour.

<p>Oubli de deux comprimés de suite</p> <p>Deux premières semaines</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli et deux comprimés le jour suivant. 2. Prenez ensuite un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli. 	<p>Oubli de deux comprimés de suite</p> <p>Deux premières semaines</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli et deux comprimés le jour suivant. 2. Prenez ensuite un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli.
<p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, débarrassez-vous du reste de la plaquette de façon sécuritaire et commencez une nouvelle plaquette le jour même. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de menstruations deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à votre clinique.</p>	<p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Débarrassez-vous du reste de la plaquette de façon sécuritaire et commencez une nouvelle plaquette le jour même. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de menstruations deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à votre clinique.</p>
<p>Oubli de trois comprimés de suite ou plus</p> <p>N'importe quand au cours du cycle</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, débarrassez-vous du reste de la plaquette de façon sécuritaire et commencez une nouvelle plaquette le jour même. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de menstruations deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à votre clinique.</p>	<p>Oubli de trois comprimés de suite ou plus</p> <p>N'importe quand au cours du cycle</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Débarrassez-vous du reste de la plaquette de façon sécuritaire et commencez une nouvelle plaquette le jour même. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de menstruations deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à votre clinique.</p>

Oublier de prendre des pilules peut entraîner des microrragies ou saignements légers, même si les pilules oubliées sont reprises plus tard. La patiente peut également avoir de légers maux d'estomac les jours où elle prend deux comprimés pour rattraper les doses oubliées.

Si la femme oublie de prendre sa pilule à n'importe quel moment du cycle, elle pourrait devenir enceinte. Le risque de grossesse est plus élevé lorsque la boîte est commencée en retard ou qu'une ou plusieurs pilules sont oubliées au début ou à la fin du cycle.

La patiente doit être avisée de toujours avoir une méthode auxiliaire de contraception (comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gel) qu'elle peut utiliser si elle oublie de prendre sa pilule, ainsi qu'une boîte supplémentaire, pleine.

Si la patiente oublie plus d'une pilule deux mois de suite, elle doit en aviser son médecin ou le personnel de sa clinique. Il se pourrait qu'il faille discuter avec elle des moyens pour faciliter la prise des pilules ou de l'utilisation d'un autre moyen de contraception.

NOTE aux patientes qui suivent le schéma thérapeutique de 28 jours (RECLIPSEN™ 28) : S'il leur arrive d'oublier une ou plusieurs des sept pilules vertes (sans hormones) au cours de la quatrième semaine, elles n'ont qu'à jeter de manière sécuritaire les pilules oubliées et à continuer de prendre une pilule chaque jour jusqu'à ce que la boîte soit vide. Il n'y a pas lieu d'utiliser une méthode de contraception auxiliaire.

Administration

Il est recommandé de prendre RECLIPSEN™ à la même heure chaque jour. On peut recommander à la patiente d'associer la prise du comprimé avec une activité régulière comme prendre un repas ou se coucher.

Les nouvelles utilisatrices devraient utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) durant les sept premiers jours de leur premier cycle d'utilisation de la pilule. Elles auront ainsi une protection supplémentaire en cas d'oubli de pilules, en attendant de s'y habituer.

La patiente doit être avisée de ne pas abandonner le traitement si des microrragies, de légers saignements ou des maux d'estomac surviennent au cours des trois premiers mois de la prise du contraceptif. Habituellement, la situation se corrige d'elle-même. Si tel n'est pas le cas, la patiente devrait consulter son médecin ou le personnel de sa clinique.

Le schéma posologique ne doit pas être modifié (la patiente ne devrait pas interrompre la pilule) même si elle n'a pas souvent de relations sexuelles.

Au moment de recevoir un traitement médical, quel qu'il soit, elle doit mentionner à son médecin qu'elle prend des contraceptifs oraux.

En cas de vomissements

En cas de trouble gastro-intestinal grave, il se peut que le médicament ne soit pas complètement absorbé et une méthode de contraception auxiliaire doit être utilisée. Si des vomissements surviennent de trois à quatre heures après la prise de la pilule, respecter la marche à suivre qui est indiquée ci-dessus. Si l'utilisatrice ne veut pas changer son horaire habituel de prise du comprimé, elle doit prendre les comprimés supplémentaires nécessaires d'une autre plaquette.

Remarques particulières concernant l'administration du médicament

Quand commencer RECLIPSEN™

Pas de contraceptif hormonal au cours du cycle précédent : L'utilisatrice doit commencer à prendre les comprimés le Jour 1 de son cycle menstruel ou le premier dimanche après le début de ses menstruations.

En remplacement d'une autre méthode de contraception hormonale combinée (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou timbre transdermique) : L'utilisatrice devrait commencer RECLIPSEN™ préférablement le jour suivant la prise de la dernière pilule active de son COC, ou, au plus tard, le jour suivant la dernière journée sans pilule ou la prise de la dernière pilule inactive de son cycle précédent. Si la patiente utilisait jusque-là un anneau vaginal ou un timbre transdermique, elle doit commencer à prendre RECLIPSEN™ de préférence le jour où elle le retire, mais pas plus tard que le moment auquel elle aurait dû insérer un autre anneau ou appliquer un autre timbre.

En remplacement d'une méthode uniquement progestative (pilule microdosée, injection, implant contraceptif) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU) libérant un progestatif : La patiente peut passer de la pilule microdosée à RECLIPSEN™ n'importe quel jour du cycle. Les patientes qui reçoivent des injections de progestatifs doivent commencer à prendre RECLIPSEN™ le jour prévu de l'injection suivante. Les patientes qui utilisent un implant contraceptif ou un DIU doivent commencer RECLIPSEN™ la journée du retrait du dispositif. Dans tous les cas, on doit aviser la patiente d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) pendant les sept premiers jours de la prise de RECLIPSEN™.

Après un avortement au premier trimestre : La patiente peut immédiatement commencer à prendre RECLIPSEN™. Elle n'a ainsi pas besoin d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire.

Après un accouchement ou un avortement au deuxième trimestre : Après avoir consulté son médecin, la patiente peut commencer RECLIPSEN™ de 21 à 28 jours après un accouchement ou un avortement survenu au deuxième trimestre. Si elle commence plus tard, elle doit employer une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) pendant les sept premiers jours d'utilisation de RECLIPSEN™. Toutefois, si elle a déjà eu des relations sexuelles, il faut exclure l'éventualité d'une grossesse ou attendre qu'elle ait eu ses prochaines menstruations avant de commencer RECLIPSEN™.

L'augmentation du risque de TVE pendant la période postpartum doit être prise en compte quand on recommence à prendre RECLIPSEN™ (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Pour les femmes qui allaitent, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Femmes qui allaitent**.

SURDOSAGE

Traitement du surdosage ou d'une ingestion accidentelle

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumés, communiquer avec le centre antipoison régional.

On n'a pas rapporté d'effets graves ou néfastes à la suite de l'ingestion de fortes doses de contraceptifs oraux par de jeunes enfants. Un surdosage peut causer des nausées et provoquer des saignements de retrait chez la femme. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les contraceptifs hormonaux combinés agissent en supprimant les gonadotrophines. Ils agissent principalement en inhibant l'ovulation, mais entraînent d'autres modifications, notamment une diminution de la mobilité des spermatozoïdes par la modification de la consistance de la glaire cervicale et des changements au niveau de l'endomètre pour réduire les chances d'implantation. Des études de liaison aux récepteurs ainsi que des études chez les animaux et les humains ont révélé que l'étonogestrel, métabolite biologiquement actif du désogestrel, combine une importante activité progestative et une faible androgénicité intrinsèque. Le désogestrel (DSG) en association avec l'éthinylestradiol (EE) ne compense pas l'augmentation de la SHBG (globuline se liant aux hormones sexuelles) induite par les œstrogènes, ce qui a pour résultat des taux sériques de testostérone libre plus faibles.

Pharmacodynamie

L'effet contraceptif des COC est le résultat d'interactions entre divers facteurs, les plus importants étant l'inhibition de l'ovulation et les modifications au niveau de la sécrétion cervicale.

Le désogestrel, composant progestatif de RECLIPSENTM, a une faible activité androgénique en lien avec son activité progestogénique et il peut augmenter le rapport HDL/LDL et le rapport apolipoprotéine A-1/B sans modifier le taux de HDL₂. Comme pour les autres contraceptifs oraux, ces changements du profil lipidique peuvent être associés à une augmentation des triglycérides.

Pharmacocinétique

Le désogestrel (DSG) est rapidement et presque totalement absorbé, puis converti en 3-kéto-désogestrel, (3-K-DSG) son métabolite biologiquement actif. À la suite d'une dose unique de comprimés contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol, la concentration maximale de 3-K-DSG, d'environ 6 pmol/mL, est obtenue après 1,6 heure, et l'aire sous la courbe (ASC_{0-∞}) est d'environ 59 pmol/mL.h. À l'état d'équilibre, atteint à partir du 19^e jour, la concentration maximale est d'environ 18 pmol/mL après 1,4 heure. La concentration plasmatique minimale du 3-K-DSG à l'état d'équilibre est d'environ 4 pmol/mL et l'ASC₀₋₂₄ à l'état d'équilibre

s'établit à environ 161 pmol/mL.h. La biodisponibilité relative du 3-K-DSG se situe autour de 84 % et sa demi-vie d'élimination est d'environ 38 heures à l'état d'équilibre.

Les principaux métabolites, en phase I, sont le 3 α -OH-désogestrel, le 3 β -OH-désogestrel et le 3 α -OH, 5 α -OH-désogestrel. Ces produits de dégradation sont en partie conjugués en métabolites polaires (métabolisme de phase II), surtout des sulfates et des glucuronides. Au bout de 24 heures, environ 48 % du 3-K-DSG est retrouvé non modifié dans les urines.

L'éthinylestradiol (EE) est absorbé rapidement et presque complètement. Après une dose unique de comprimés contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol, une concentration maximale d'environ 0,3 pmol/mL d'EE est obtenue après 1,6 heure et l'ASC_{0-∞} est d'environ 4,9 pmol/mL.h. À l'état d'équilibre, atteint à partir du 19^e jour, la concentration maximale d'EE est d'environ 0,5 pmol/mL, et cela après approximativement 1,4 heure. La concentration sérique minimale d'EE à l'état d'équilibre est alors d'environ 0,08 pmol/mL et l'ASC₀₋₂₄ à l'état d'équilibre s'établit à environ 4,6 pmol/mL.h. À l'état d'équilibre, la biodisponibilité relative du produit se situe autour de 83 % et sa demi-vie d'élimination est d'environ 26 heures.

L'EE est sujet à une importante conjugaison présystémique (métabolisme de phase II). La portion qui échappe à la conjugaison au niveau de la paroi du tractus gastro-intestinal subit un métabolisme de phase I et une conjugaison dans le foie (métabolisme de phase II). Les principaux métabolites de phase I sont le 2-OH-éthinylestradiol et le 2-métoxy-éthinylestradiol. Les composés conjugués (sulfates et glucuronides) de l'EE et des métabolites de phase I, excrétés dans la bile, peuvent passer ensuite dans la circulation entérohépatique.

Absorption

Le désogestrel (DSG) est rapidement et presque totalement absorbé, puis converti en étonogestrel (ENG), son métabolite biologiquement actif. À la suite d'une administration par voie orale, la biodisponibilité relative du désogestrel, comparativement à la solution, telle que mesurée selon les taux sériques d'étonogestrel, est d'environ 100 %. L'éthinylestradiol est absorbé rapidement et presque complètement. Lorsque les produits à teneur plus faible et plus forte en désogestrel (0,100 mg de désogestrel/0,025 mg d'éthinylestradiol et 0,150 mg de désogestrel/0,025 mg d'éthinylestradiol) étaient comparées à la solution, la biodisponibilité relative de l'éthinylestradiol était de 92 % et 98 % respectivement. L'effet des aliments sur la biodisponibilité des comprimés contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol après administration par voie orale n'a pas été évalué.

Distribution

L'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel, s'est lié à 98 % aux protéines, principalement à la SHBG (globuline se liant aux hormones sexuelles). L'éthinylestradiol se lie principalement à l'albumine plasmatique. L'éthinylestradiol ne se lie pas à la SHBG, mais induit sa synthèse. Le désogestrel en association avec l'éthinylestradiol ne compense pas l'augmentation de la SHBG induite par les œstrogènes, ce qui a pour résultat des taux sériques de testostérone libre plus faibles.

Métabolisme

Désogestrel : Le désogestrel est rapidement et totalement métabolisé en étonogestrel par hydroxylation dans la muqueuse intestinale et par premier passage dans le foie. Des données résultant d'essais *in vitro* semblent indiquer que l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P₄₅₀ joue un rôle important dans la bioactivation du désogestrel. La métabolisation additionnelle de l'étonogestrel en ses principaux métabolites 6β-hydroxy, étonogestrel et 6β-13éthyl-dihydroxylé est catalysée par le CYP3A4. D'autres métabolites (p. ex., 3α-OH-désogestrel, 3β-OH-désogestrel, et 3α-OH-5α-H-désogestrel) ont également été identifiés; ces métabolites peuvent être transformés par conjugaison en dérivés glucuronides et sulfates.

Éthinylestradiol : L'éthinylestradiol subit une conjugaison présystémique importante (métabolisme de phase II). La portion qui échappe à la conjugaison au niveau de la paroi du tractus gastro-intestinal subit un métabolisme de phase I et une conjugaison dans le foie (métabolisme de phase II). Les principaux métabolites de phase I sont le 2-OH-éthinylestradiol et le 2-métoxy-éthinylestradiol. Les composés conjugués (sulfates et glucuronides) de l'éthinylestradiol et des métabolites de phase I, excrétés dans la bile, peuvent passer ensuite dans la circulation entérohépatique.

Excrétion

L'étonogestrel et l'éthinylestradiol sont principalement éliminés dans l'urine, la bile et les fèces. À l'état d'équilibre, au Jour 21, la demi-vie d'élimination de l'étonogestrel et de l'éthinylestradiol est de 37,1 ± 14,8 heures et de 28,2 ± 10,5 heures, respectivement.

Populations particulières et états pathologiques

Race

Il n'y a aucune information indiquant les effets de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de comprimés contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol.

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle n'a été menée dans le but d'évaluer l'effet d'atteintes hépatiques sur l'élimination de comprimés contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol. Toutefois, les hormones stéroïdiennes pourraient être faiblement métabolisées chez les patientes présentant une altération de la fonction hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS –Hépatique/biliaire/pancréatique).

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle n'a été menée dans le but d'évaluer l'effet d'atteintes rénales sur l'élimination de comprimés contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conservez à des températures se situant entre 15 °C et 30 °C.

Gardez le produit dans un endroit sécuritaire, hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Toute portion non utilisée du produit ainsi que tout déchet doivent être jetés selon les exigences locales.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

- **RECLIPSEN™ 21** : Chaque sachet contient un distributeur thermoformé contenant 21 comprimés blancs de forme ronde. Chaque comprimé pour administration orale renferme 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol.
- **RECLIPSEN™ 28** : Chaque sachet contient un distributeur thermoformé contenant 21 comprimés blancs de forme ronde et 7 comprimés verts, de forme ronde. Chaque comprimé blanc pour administration orale renferme 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol. Les comprimés verts pour administration orale contiennent des ingrédients inactifs.

Composition

RECLIPSEN™ 21 et RECLIPSEN™ 28 contiennent tous deux 21 comprimés blancs, de forme ronde, à 0,15 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol. Les ingrédients inactifs comprennent : lactose anhydre, povidone, silice colloïdale, amidon de maïs, acide stéarique et vitamine E.

RECLIPSEN™ 28 contient aussi 7 comprimés verts renfermant les ingrédients inactifs suivants : lactose anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, jaune soleil F.C.F. sur laque d'aluminium et carmin d'indigo sur laque d'aluminium.

Conditionnement

RECLIPSEN™ 21

Emballage à bandes operculées contenant 21 comprimés blancs renfermant des hormones. Les comprimés sont ronds, convexes, à bords biseautés, portant l'inscription gravée en creux « WATSON » d'un côté et « 954 » de l'autre.

RECLIPSEN™ 28

Emballage à bandes operculées contenant 21 comprimés blancs et 7 comprimés verts. Les comprimés renfermant des hormones sont blancs, ronds, convexes, à bords biseautés, portant l'inscription gravée en creux « WATSON » d'un côté et « 954 » de l'autre. Les comprimés dépourvus d'hormone sont verts, ronds, convexes, à bords biseautés, portant l'inscription gravée en creux « WATSON » d'un côté et « P » de l'autre.

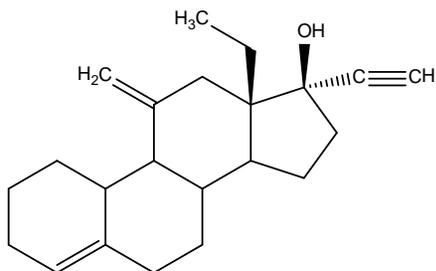
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

I. Progestogène

Dénomination commune :	désogestrel
Nom chimique :	17 (α)- 13- éthyle-11-méthylène 18, 19-dinor-pregna-4-en-20-yn-17-ol
Formule moléculaire :	C ₂₂ H ₃₀ O
Poids moléculaire :	310,48 g/mol
Formule développée :	



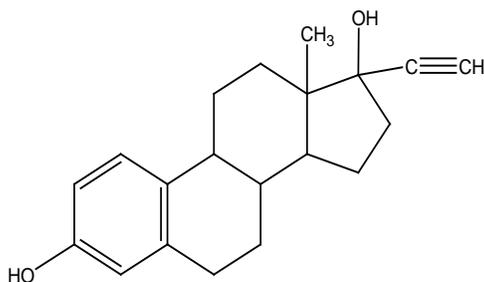
Forme physique :	Poudre cristalline blanche
Solubilité :	Pratiquement insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol (96 %) et dans l'acétate d'éthyle, modérément soluble dans le n-hexane
Point de fusion :	109°C à 110°C
Rotation spécifique :	$[\alpha]_D^{20}$ est de +53° à +57° (substance desséchée)

II. Œstrogènes

Dénomination commune :	Éthinylestradiol
Nom chimique :	19-nor-17 α -prégna-1,3,5(10)-triène-20-yne-3,17 β -diol ou 9-nor-17 α -prégna-1,3,5(10)-triène-20-yne-3,17-diol ou 19-norprégna-1,3,5(10)-triène-20-yne-3,17-diol, (17 α)
Formule moléculaire :	C ₂₀ H ₂₄ O ₂

Poids moléculaire : 296,41 g/mol

Formule développée :



Forme physique : Poudre cristalline blanche à blanc crémeux.

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

Point de fusion : 180°C à 186°C

Rotation spécifique : $[\alpha]_D^{20}$ est de -28,0° à -29,5°

Constante de dissociation (PKa) : 10,4

Coefficient de partage : Log P = 3,7

pH : 6,7

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude randomisée, à double insu, à dose unique, portant sur deux traitements administrés selon deux séquences et étalés sur deux périodes avec inversion de traitement, visant à comparer la biodisponibilité de deux comprimés de désogestrel/éthinyloestradiol 0,15 mg/0,03 mg d'Actavis Pharma Company à celles de comprimés Marvelon® (désogestrel/éthinyloestradiol 0,15 mg/0,03 mg) de Merck Canada Inc. a été réalisée auprès de femmes en bonne santé à jeun. Un résumé des données sur la biodisponibilité est présenté dans les tableaux suivants.

3-kéto-désogestrel (2 x 0,15 mg) À partir de valeurs mesurées ^Ω Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	(T/R) % Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance
ASC ₇₂ (h.ng/mL)	39,4 45,4 (54,3 %)	39,2 43,7 (45,6 %)	100,6	91,9-110,0
C _{max} (ng/mL)	4,1 4,4 (43,6 %)	4,0 4,3 (36,7 %)	102,6	91,7-114,9
T _{max} [§] (h)	1,59 (1,00- 4,00)	2,00 (1,00- 4,00)		

^Ω N=30

* Produit testé : Comprimés de désogestrel/éthinyloestradiol, 0,15 mg/0,03 mg, Lot n° 449724A (Watson Laboratories, Inc, USA pour Actavis Pharma Company)

[†] Le produit de référence: ^{Pr}Marvelon® (Comprimés de désogestrel/éthinyloestradiol, 0,15 mg/0,03 mg), Lot n° 832708B, commercialisés par Merck Canada Inc., acheté au Canada.

[§] Pour T_{max} la médiane (intervalle) est présentée

Les paramètres ASC_{inf} et T_{1/2} ne peuvent pas être estimés précisément et par conséquent ne sont pas rapportés dans le tableau ci-dessus.

Éthinyloestradiol (2 x 0,03 mg) À partir de valeurs mesurées ^Ω Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	(T/R) % Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance
ASC _T (h.pg/mL)	2396,2 2478,9 (27,7 %)	2284,1 2356,2 (24,6 %)	104,9	99,7-110,4
ASC _I (ng*h/mL)	2611,9 2719,4 (28,7 %)	2489,6 2568,6 (36,1 %)	104,9	98,2 – 110,0
C _{max} (pg/mL)	227,7 235,1 (25,1 %)	221,3 225,2 (19,9 %)	102,9	95,8-110,5
T _{1/2} [#] (h)	19,3 (30,8 %)	19,9 (30,5 %)		
T _{max} [§] (h)	1,50 (0,75-2,00)	1,75 (1,00 - 3,50)		

^Ω N=29

* Produit testé : Comprimés de désogestrel/éthinyloestradiol, 0,15 mg/0,03 mg, Lot n° 449724A (Watson Laboratories, Inc, USA pour Actavis Pharma Company)

† Le produit de référence: ^{Pr}Marvelon® (Comprimés de désogestrel/éthinyloestradiol, 0,15 mg/0,03 mg), Lot n° 832708B, commercialisés par Merck Canada Inc., acheté au Canada.

Moyenne arithmétique (CV en %) seulement

§ Pour T_{max} la médiane (intervalle) est présentée

Essais clinique sur l'innocuité et l'efficacité

Une vaste expérience clinique (de plus de 125 000 cycles dans le seul cadre de rapports publiés) a permis de documenter l'efficacité des comprimés contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol.

NOMBRE D'ESSAIS, NOMBRE DE PARTICIPANTES, ESTIMATION MINIMALE DE L'EXPOSITION AU MÉDICAMENT ET NOMBRE DE GROSSESSES OBSERVÉES POUR CHAQUE GROUPE

ENVER-GURE DE L'ESSAI	NOMBRE D'ESSAIS	NOMBRE TOTAL DE PARTICIPANTES ADMISES	EXPOSITION MINIMALE CALCULÉE AU MÉDICAMENT (n ^{bre} de CYCLES) ^a	NOMBRE TOTAL DE GROSSESSES OBSERVÉES
> 500	6	53 773	106 399	5
201 à 500	8	2 514	11 380	2
101 à 200	4	437	689	0
51 à 100	9	704	2 174	1
26 à 50	27	970	1 762	0
1 à 25	80	1 058	2 804	0
Total	134	59 456	125 208	8

^a Pour évaluer l'étendue de l'exposition au médicament, on a réparti de façon uniforme les participantes qui ont abandonné en cours de route (si 60 sujets avaient abandonné au bout de six mois, on estimait 10 abandons/mois). Plusieurs essais contenaient des données imprécises quant au nombre de participantes lors de visites subséquentes. Par conséquent, le nombre véritable de cycles considérés est probablement plus grand.

En outre, plusieurs essais bien contrôlés ont été effectués pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de comprimés contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol. L'un de ces essais comprenait 1 195 patientes et portait sur un total de 11 426 cycles menstruels.

(a) Indice de Pearl

La valeur de l'indice de Pearl calculée chez les utilisatrices de comprimés contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol se compare avantageusement à celle rapportée pour les autres contraceptifs oraux administrés à faible dose. Dans le cadre de cette étude, neuf participantes sont devenues enceintes. Toutes ces grossesses étaient liées à un échec attribuable à l'utilisatrice. La valeur de l'indice de Pearl s'établit donc à 0,00.

N	NOMBRE DE CYCLES	INDICE DE PEARL	
		MÉTHODE	TOTAL
1,195	11,656	0.00	0.92

(b) Estimation basée sur la table de survie

Le taux cumulatif annuel des grossesses basé sur la table de survie est évalué à 1,0/100 femmes-années.

CYCLE	PATIENTES	NOMBRE DE GROSSESSES	TAUX CUMULATIF DE GROSSESSES/100 FEMMES
3	1037	4	0,39
6	904	4	0,82
9	734	0	0,82
12	525	1	1,00
15	307	0	1,00
18	139	0	1,00
23	9	0	1,00

(c) Maîtrise du cycle menstruel

Au cours de l'étude, 18 participantes (1,5 %) ont abandonné le traitement à cause de problèmes menstruels. Une absence de saignement de retrait a été notée dans 1,7 % des cycles et des saignements intermenstruels sont survenus dans 8,0 % du total des cycles. L'absence de saignement de retrait et les saignements intermenstruels sont survenus plus souvent au cours des premiers cycles d'utilisation, comparativement aux cycles subséquents. On a de plus observé plus souvent des microrragies que des métrorragies (5,6 % des cycles vs 2,5 % des cycles).

INCIDENCE PAR CYCLE DES SAIGNEMENTS INTERMENSTRUELS (SIM) ET DE L'ABSENCE DE SAIGNEMENT DE RETRAIT (ASR)

Cycle	NOUVELLES UTILISATRICES			CHANGEMENT DE CONTRACEPTIF		
	n	SIM (%)	ASR (%)	n	SIM (%)	ASR (%)
1	467	19,3	3,4	578	12,3	3,1
2	446	8,1	1,4	561	10,7	1,8
3	420	9,3	2,6	532	10,3	2,3
6	350	8,6	0,6	479	6,9	1,2
12	164	6,7	3,7	276	6,5	0,4

- On définit un saignement intermenstruel (SIM) comme étant un saignement ou une microrragie qui commence pendant la période de prise des contraceptifs et qui ne constitue pas un saignement de retrait précoce ou prolongé;
- On définit l'absence de saignement de retrait comme étant un épisode sans saignement ou microrragie qui commence ou se poursuit dans l'intervalle sans prise de contraceptif.

INCIDENCE PAR CYCLE DE MÉTRORRAGIES ET DE MICRORRAGIES

Cycle	NOUVELLES UTILISATRICES			CHANGEMENT DE CONTRACEPTIF		
	n	Métrorragies (%)	Microrragies (%)	n	Métrorragies (%)	Microrragies (%)
1	467	1,5	17,8	578	1,4	11,1
2	446	2,2	5,8	561	3,4	7,5
3	420	4,0	5,5	532	3,2	7,5
6	350	3,4	5,4	479	2,5	4,6
12	164	2,4	4,3	276	2,2	4,7

- On définit une métrorragie comme étant un épisode de saignement qui se produit pendant la période de prise des contraceptifs et qui n'est pas un saignement de retrait précoce ou prolongé.
- On définit une microrragie comme étant une faible perte sanguine qui se produit pendant la période de prise des contraceptifs et qui n'est pas un saignement de retrait précoce ou prolongé.

Les résultats indiquent que les comprimés contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol offrent généralement une excellente maîtrise des cycles et que très peu de femmes abandonnent le traitement en raison de saignements irréguliers ou d'absence de saignement de retrait; ces résultats sont très semblables à ceux d'autres contraceptifs oraux.

(d) Métabolisme des lipides

Des données épidémiologiques, biochimiques et autres ont permis d'établir un lien causal largement accepté entre la maladie cardiaque ischémique et un profil lipidique/lipoprotéinique plasmatique défavorable, spécifiquement un rapport LDL/HDL élevé. Il a aussi été démontré que les androgènes ont un effet défavorable sur le rapport lipides/lipoprotéines, mais que les œstrogènes ont un effet bénéfique, principalement en augmentant le taux de HDL₂ et, de façon moins importante, en réduisant le taux des LDL. Les principaux effets indésirables ou contraires à l'action bénéfique des estrogènes ont donc une importance cruciale dans toute contraception à long terme.

Les comprimés contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol ont entraîné une augmentation du taux de HDL-C et une réduction du taux de LDL-C, sans toutefois modifier les taux de HDL₂ et d'apo B. Ils n'affectent donc pas de façon significative le rapport HDL₂/LDL-C. Comme pour les autres contraceptifs oraux, les comprimés contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol peuvent être associés à une augmentation du taux plasmatique de triglycérides.

NOMBRE D'ESSAIS DÉMONTRANT UN EFFET PARTICULIER SUR LE MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES APRÈS 2 À 4 MOIS D'UTILISATION

		Comprimés contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol
Cholestérol total	Aucun changement	12
	Augmentation	0
Triglycérides	Aucun changement	4
	Augmentation	5
LDL-C	Aucun changement	5
	Augmentation	0

**NOMBRE D'ESSAIS DÉMONTRANT UN EFFET PARTICULIER SUR LE
MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES APRÈS 2 À 4 MOIS D'UTILISATION**

		Comprimés contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol
HDL-C	Réduction	0
	Aucun changement	5
	Augmentation	7

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal et *in vitro*

Les études pharmacologiques chez l'animal et les études *in vitro* portant sur la liaison aux récepteurs ont montré que le 3-k-désogestrel, métabolite biologiquement actif du désogestrel, est un progestatif hautement sélectif (voir le tableau suivant), n'ayant pas d'effet œstrogénique et n'exerçant qu'une androgénicité résiduelle.

**COMPARAISON DE L’AFFINITÉ RELATIVE DU DÉSOGESTREL, DU 3-K-
DÉSOGESTREL ET DE LA PROGESTÉRONE POUR LES RÉCEPTEURS DE LA
PROGESTÉRONE DANS LE CYTOSOL UTÉRIN***

	MYOMÈTRE (LAPIN)	MYOMÈTRE (HUMAIN)
Désogestrel	5	2
3-k-désogestrel	111	113
Progestérone	32	18

*Les affinités ont été établies à 4NC, en utilisant le standard de référence 16 α -éthyle-21-hydroxy-9-nor-pregn-4-ene-3,20-dione

Le désogestrel et ses métabolites, autres que le 3-k-désogestrel et le 3-k-5 α -H-désogestrel, présentent une affinité minimale pour les récepteurs androgéniques, comparativement à la dihydrotestostérone, telle qu'évaluée dans des cellules MCF-7 intactes. L'affinité du 3-k-désogestrel et du 3-k-5 α -H-désogestrel est d'environ 1/10 de celle de la 5 α -dihydrotestostérone, suggérant une faible activité androgénique. L'affinité du 3-k-désogestrel pour les récepteurs androgéniques dans les cellules MCF-7 intactes, était également significativement inférieure à celle des autres progestogènes.

« L'indice de sélectivité » (rapport d'affinité pour les récepteurs progestogènes/androgènes) du 3-k-désogestrel dans les cellules MCF-7 intactes est plus élevé que celui des autres progestogènes.

Administré oralement à des rats orchidectomisés, le désogestrel a une activité androgénique faible, équivalant à un rapport d'environ 0,05 par rapport à celle de la 17 α -méthyl-testostérone, si on utilise le test de Herschberger.

Pharmacologie chez l'humain

Après une administration orale de désogestrel, on peut observer les principaux effets anti-gonadotrophiques et progestatifs du produit, notamment la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique, la transformation à l'état sécrétoire de l'endomètre sensibilisé par des

œstrogènes, l'altération du taux de pénétration du sperme et la modification de la glaire cervicale (filance). L'endomètre de la femme ayant utilisé des comprimés contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol pendant de longues périodes conserve son homogénéité et présente les caractéristiques d'un tissu en phase lutéale du cycle menstruel.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë

On a mené des études de toxicité aiguë chez des rats et des souris en utilisant des doses uniques de désogestrel seul ou de désogestrel en association avec de l'éthinylestradiol afin de déterminer les limites supérieures de tolérance chez ces animaux et d'y observer les signes spécifiques de toxicité. Les deux composés étaient administrés oralement par gavage ou par voie intrapéritonéale sous forme de suspensions aqueuses. La dose orale de 2 000 mg/kg était environ 6×10^5 fois supérieure à la dose clinique prévue chez l'humain. Quant à la dose intrapéritonéale, elle était de 500 mg/kg. Pour les expériences combinant le désogestrel et l'éthinylestradiol, on a utilisé des groupes de dix mâles et de dix femelles et pour celles avec le désogestrel seul, des groupes de six mâles et de six femelles. La réaction des animaux a été observée pendant sept jours avant de procéder à des nécropsies.

Aucun animal n'est mort au cours des études effectuées par voie orale ou intrapéritonéale. Les souris et les rats qui avaient reçu le ou les produits par voie orale ont présenté de façon temporaire une activité réduite, un certain manque de coordination motrice, une consommation réduite d'aliments, ainsi que d'autres signes non spécifiques liés à la forte dose administrée. On a observé les mêmes effets chez les souris et les rats qui avaient reçu les produits par voie intrapéritonéale. L'apparition de sérites (irritations péritonéales localisées) qui a pu être associée à ces produits a été observée.

Ces résultats sont en accord avec les données qui ont déjà été publiées concernant d'autres contraceptifs stéroïdiens, indiquant que les contraceptifs stéroïdiens présentent généralement un faible taux de toxicité, au cours des études de toxicité aiguë avec des doses uniques chez les animaux.

Études de toxicité avec doses multiples

Les études de toxicité avec doses multiples avaient pour but de déterminer si l'administration orale à long terme de désogestrel seul ou en association avec l'éthinylestradiol à des souris, à des rats, à des chiens et à des singes entraînait des effets indésirables réversibles ou non et si elle provoquait l'apparition de néoplasies bénignes ou malignes. Le désogestrel et l'éthinylestradiol ont été utilisés dans un rapport 2,5/1 dans la plupart des études de toxicité et de tumorigénicité avec doses multiples et dans un rapport de 5/1 pour les études de 52 semaines, 104 semaines et 3 ans chez les chiens et les singes. Les composés évalués étaient administrés par gavage chez les souris et les rats, sous forme de comprimés ou de capsules chez les chiens, et sous forme de boisson gazeuse ou par intubation chez les singes.

Le protocole de chacune de ces études était typique de ceux utilisés pour les études de toxicité avec doses multiples en général. Les doses administrées dans la plupart des études avec doses

multiples et de tumorigénicité chez les souris, rats et chiens étaient de 2 fois, 20 fois et 200 fois supérieures à la dose prévue chez l'humain. Dans les études de courte durée, la durée du traitement est de 26 ou 52 semaines, avec une période de récupération de 4 à 13 semaines prévue dans le protocole de l'étude. Pour les études s'étendant sur 52 semaines, 104 semaines et 3 ans chez les chiens et les singes, les doses administrées étaient 1, 10 ou 25 fois supérieures et 2, 10 et 50 fois supérieures, respectivement, à la dose chez l'humain.

Le tableau suivant décrit la durée de l'étude, les espèces animales utilisées et les composés évalués.

Études de toxicité avec doses multiples				
Durée	Espèce	Médicaments	Dose (mg/kg)	n
52 semaines	rat, chien	DSG + EE*	0,005 + 0,002 ^a 0,05 + 0,02 0,5 + 0,2	70,14
	chien	DSG + EE	0,003 + 0,0006 ^b 0,03 + 0,006 0,075 + 0,015	20
	singe	DSG + EE	0,006+0,0012 ^c 0,03 +0,006 0,15 +0,03	20
80 semaines	souris	DSG + EE	voir ^a	112
104 semaines	rat	DSG + EE	voir ^a	110
	chien	DSG + EE	voir ^b	20
	singe	DSG + EE	voir ^c	20
3 ans	chien	DSG + EE	voir ^b	20
	singe	DSG + EE	voir ^c	20
26 semaines	rat, chien	DSG	0,00625 0,0625 0,625	64,14
52 semaines	rat, chien	DSG	0,005 ^d 0,05 0,5	60,12
81 semaines	souris	DSG	voir ^d	112
104 semaines	rat	DSG	voir ^d	110

*DSG = désogestrel EE = éthinylestradiol

L'étude de 52 semaines combinant le désogestrel et l'éthinylestradiol chez le rat n'a révélé aucun effet direct sur la mortalité, associé au traitement. Les signes cliniques dus au traitement comprenaient l'alopecie et une réduction de la taille des testicules, surtout chez les animaux qui avaient reçu la dose élevée. Ces effets étaient réversibles à l'arrêt du traitement. Le gain de poids et/ou la diminution de la consommation d'aliments étaient présents dans les deux sexes, chez les animaux qui recevaient la dose intermédiaire ou la dose la plus élevée. Une altération du temps de céphaline activée, de l'hémoglobine et de l'hématocrite a été observée, ainsi qu'une diminution du nombre de neutrophiles et de lymphocytes. De tels changements se produisent souvent dans ce type d'études et ils sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Aucun changement inhabituel n'a été observé au niveau des épreuves sanguines et urinaires. Une diminution des

protéines urinaires proportionnelle aux doses administrées chez les mâles qui pourrait être imputable à l'atrophie des organes sexuels secondaires a été observée.

Le changement de poids de certains organes était conforme à ce qui a été observé avec d'autres contraceptifs oraux combinés. Le poids du foie avait augmenté après 26 et 52 semaines, surtout chez les animaux ayant reçu la dose intermédiaire ou la dose élevée; les testicules, les épидидymes, la prostate, les vésicules séminales, les ovaires, l'utérus, les surrénales et l'hypophyse ont été également affectés par le traitement.

Les changements microscopiques au niveau des tissus comprenaient : la vacuolisation hépatocytaire avec, parfois des foyers d'hyperplasie hépatocellulaire surtout dans le cas des doses élevées; une augmentation de la pigmentation jaunâtre de l'épithélium tubulaire du cortex rénal liée à la dose et une augmentation des concrétions minéralisées chez les mâles ayant reçu des doses élevées; atrophie des testicules, des épидидymes, de la prostate et des vésicules séminales; diminution ou absence du corps jaune dans les ovaires; hyalinisation ou hyperplasie de l'endomètre utérin; kératinisation accélérée au niveau du vagin chez les femelles ayant reçu des doses élevées; hypertrophie ou hyperplasie du cortex surrénalien avec télangiectasies sinusoidales; hypertrophie/hyperplasie du lobe antérieur de l'hypophyse, surtout après 52 semaines chez les animaux ayant reçu des doses élevées.

Un temps de retrait de huit semaines a permis d'observer une réversibilité partielle des principaux effets enregistrés. Si la durée avait été plus longue, on aurait probablement assisté à un retour à la normale de tous les paramètres modifiés. On a noté une augmentation de l'incidence de néoplasies mammaires bénignes chez tous les groupes d'animaux traités.

Dans l'étude de 52 semaines chez les chiens, le désogestrel et l'éthinylestradiol ont été administrés par voie orale dans une proportion de 2,5/1 sous forme de comprimés. Dans trois cas, une mortalité liée à la dose élevée est survenue. En effet, deux femelles sont mortes et une autre a dû être euthanasiée *in extremis*. La cause de décès ou de morbidité était une péritonite consécutive à une pyométrite perforante. Les signes cliniques observés comprenaient un épaisissement et un repliement typiques de la peau avec alopecie, une interruption du cycle œstral avec tuméfaction des organes génitaux externes chez les femelles, un écoulement vaginal chez celles qui recevaient des doses élevées, un relâchement de l'enveloppe pénienne avec réduction du volume des testicules chez les mâles, un tissu mammaire augmenté et/ou sécrétoire chez les femelles, la présence de deux nodules temporaires (un cas, dose intermédiaire), puis d'un nodule temporaire et d'un nodule persistant (un cas, dose élevée) dans les glandes mammaires. Le nodule persistant était présent dans une zone hyperplasique.

Les changements de certains paramètres hématologiques, paramètres de la coagulation, paramètres biochimiques sanguins et urinaires, correspondaient à ceux qu'on relève généralement avec ce type de composés. Les modifications du poids ou des caractéristiques histomorphologiques du foie et des organes sexuels primaires et secondaires ont surtout été observées chez les animaux qui recevaient les doses élevées. Tous ces changements étaient attribuables aux propriétés hormonales du médicament.

Chez les singes, les études de toxicité avec doses multiples ont utilisé des doses de désogestrel et d'éthinylestradiol dans un rapport de 5/1 pendant 21 jours, suivies d'une période sans médicament de 7 jours. Les données de 12 mois n'ont révélé aucun résultat clinique, clinicopathologique et histomorphologique inattendu. Des changements hormonaux typiques liés aux doses administrées sont apparus, par exemple : diminution de la taille du corps jaune, glandes mammaires de type sécrétoire, augmentation du mucus endocervical, diminution de l'épaisseur de l'endomètre avec changements au niveau de l'activité sécrétoire, diminution liée à la dose de l'épaisseur de l'épithélium vaginal et augmentation du poids de l'hypophyse.

Les études portant sur l'administration du désogestrel seul en doses multiples à des rats et à des chiens ont révélé moins d'altérations des organes sexuels primaires et secondaires ainsi que des autres tissus périphériques hormono-sensibles.

Chez les rats, en l'absence d'éthinylestradiol dans le composé administré, on a obtenu les effets progestatifs escomptés après 26 et 52 semaines, notamment : modification sécrétoire de l'endomètre utérin, mucification de l'épithélium vaginal, hyperplasie glandulaire légère des glandes mammaires et réduction du poids de l'hypophyse. Dans la portion de l'étude qui a duré 52 semaines, on a noté un faible nombre de cas de néoplasies bénignes ou malignes, mais aucune de celles-ci n'avait un lien de causalité avec le composé évalué.

Les études de toxicité de doses multiples de désogestrel seul effectuées chez des chiens n'ont donné aucun changement inhabituel ou inattendu après 26 semaines. Chez ceux d'entre eux qui avaient reçu la dose élevée, le poids du foie avait augmenté, mais cela était surtout dû à l'effet progestogénique, soit l'accroissement de la réserve de glycogène. Chez les femelles, l'utérus avait également augmenté de volume et de poids, du fait de la stimulation de l'endomètre par les hormones et il n'y avait pas de follicules matures, ni de corps jaune dans les ovaires. Le poids de la prostate avait légèrement diminué chez les mâles qui avaient reçu la dose élevée. Le développement lobulaire des glandes mammaires était accéléré chez les femelles recevant la dose intermédiaire ou la dose élevée.

Dans le segment de 52 semaines de l'étude chez les chiens ayant reçu du désogestrel seul, les changements observés étaient comparables à ceux observés après 26 semaines; cependant, de petits nodules mammaires (5 mm ou moins) occasionnels ont été détectés chez un sujet témoin, chez un chien qui recevait une faible dose, chez un autre qui recevait une dose intermédiaire et chez quatre des chiens qui recevaient la dose élevée. Ces nodules ont disparus chez le sujet témoin, de même que chez deux des quatre chiens ayant reçu la dose élevée. Les nodules persistants se sont révélés non néoplasiques et étaient soit de petits ganglions lymphatiques superficiels, soit des canaux dilatés. La stimulation utérine avait augmenté après 52 semaines, sans toutefois provoquer la mort d'aucun animal.

Quatre études de toxicité avec doses multiples d'une durée pouvant atteindre deux ans ont été menées chez des rats, des chiens et des singes. L'association désogestrel + éthinylestradiol a été évaluée chez des rats, des singes et des chiens, alors que le désogestrel seul a été évalué chez des rats.

On n'a noté aucun indice de réaction néoplasique chez les rats lorsque le désogestrel était administré seul. Cependant, on a remarqué la présence accrue de néoplasies mammaires bénignes dans tous les groupes ayant reçu l'association désogestrel + éthinylestradiol. Les autres changements cliniques, clinicopathologiques et histopathologiques observés étaient attribuables aux effets hormonaux du désogestrel seul ou du désogestrel en association à l'éthinylestradiol.

Dans l'étude de deux ans chez le chien, le désogestrel et l'éthinylestradiol ont été administrés dans un rapport de 5/1. Le composé évalué a été administré à des doses 1, 10 et 25 fois supérieures à la dose normale chez l'humain pendant 21 jours, suivi d'une période d'arrêt de 7 jours. On a ainsi noté les changements suivants : suppression du cycle œstral chez les animaux recevant la dose intermédiaire ou la dose élevée, incidence accrue de développement des glandes mammaires et activité sécrétoire analogue à celle observée en phase métœstrus normale d'un cycle, diminution de la phosphatase alcaline chez les animaux recevant la dose élevée et foyer unique d'hyperplasie épithéliale ductale chez un de ceux qui recevaient la dose faible. Aucun effet tumorigénique n'a été observé.

L'étude de deux ans avec le désogestrel + l'éthinylestradiol chez les singes a produit les changements hormonaux normalement attendus. L'activité menstruelle et ovarienne était réduite chez les animaux recevant la dose élevée. L'activité sécrétoire des glandes mammaires a augmenté de façon proportionnelle à la dose chez les animaux qui recevaient la dose intermédiaire ou la dose élevée. Les autres changements hormonaux comprenaient : augmentation du fibrinogène et du temps de céphaline activée, diminution de la PPT et de la phosphatase alcaline; augmentation des taux de triglycérides et de cholestérol; diminution de l'albumine chez les singes recevant la dose intermédiaire ou la dose élevée; stimulation (dose intermédiaire et élevée) ou inhibition de l'endomètre (quelques animaux recevant la dose élevée); augmentation des acidophiles et diminution des basophiles dans l'hypophyse des animaux recevant la dose intermédiaire ou la dose élevée. Toutes ces observations correspondent aux effets des contraceptifs stéroïdiens décrits chez les singes.

Des études de tumorigénicité des doses multiples ont aussi été réalisées chez la souris (80 et 81 semaines) et le rat (2 ans), avec respectivement, le désogestrel + l'éthinylestradiol et le désogestrel seul. Le traitement associant le désogestrel + l'éthinylestradiol chez la souris a entraîné un taux de mortalité plus élevé dû principalement à une incidence accrue de tumeurs hypophysaires chez les souris traitées, surtout observables chez celles qui avaient reçu la dose élevée. D'autres modifications non néoplasiques sont survenues et restaient en-deçà des limites observées pour ce type de composé. Le désogestrel administré seul chez la souris n'a pas remarquablement affecté le taux de mortalité et n'a pas affecté la tumorigénicité.

On a également observé chez les rats ayant reçu le désogestrel + l'éthinylestradiol une légère augmentation du taux de mortalité à dose élevée et une augmentation du nombre de néoplasies hypophysaires et mammaires proportionnelle à la dose; cette augmentation était surtout attribuable à la composante éthinylestradiol.

Le désogestrel administré seul chez le rat n'a pas augmenté le taux de mortalité et pourrait même l'avoir abaissé légèrement. L'incidence des tumeurs mammaires et hypophysaires a également quelque peu diminué avec la dose élevée. Ces résultats contredisent ceux obtenus au terme de

l'étude de 104 semaines chez les rats avec le désogestrel + l'éthinylestradiol où les écarts observés avaient été considérés comme attribuables à la composante éthinylestradiol.

Des études de trois ans ont été menées chez des chiens beagle et des singes Rhésus ayant reçu l'association désogestrel + éthinylestradiol. Au cours de l'étude, des singes ont été euthanasiés après un et deux ans et des chiens après deux ans. Aucune réaction tumorigénique n'a été observée. Le traitement a entraîné un développement lobulo-alvéolaire des glandes mammaires chez les chiens, avec peu de changement quant à leur activité sécrétoire; ce qui est un effet hormonal attendu. Les autres changements tissulaires, décrits dans le rapport intérimaire de deux ans, qui se limitait aux organes sexuels primaires et secondaires, étaient liés aux effets hormonaux de contraceptifs oraux combinés.

L'étude de 3 ans chez les singes, au cours de laquelle des animaux ont été sacrifiés après un an et deux ans, n'a révélé aucun effet tumorigène. Les changements observés, décrits dans le rapport intérimaire de deux ans, correspondaient aux effets hormonaux des contraceptifs oraux combinés et comprenaient des effets sur le cycle menstruel, la glaire cervicale et la morphologie de l'endomètre.

Études de toxicité sur la reproduction

Les études non cliniques de toxicité sur la reproduction comprenaient 11 études chez le rat et 2 études chez le lapin. Le désogestrel a été étudié seul ou en association avec l'éthinylestradiol. Ces études avaient pour objectif d'évaluer si la substance testée avait un effet, quel qu'il soit, sur la fonction de reproduction, y compris : la fertilité et le rendement reproductif, la tératogénicité et l'embryotoxicité, de même que les effets périnataux et postnataux observés chez la progéniture.

Quatre études de toxicité (segment I) sur la reproduction ont été effectuées chez les rats; dont une portait sur l'association désogestrel + éthinylestradiol et trois sur le désogestrel seul. L'étude associant les deux composantes et menée avec des doses de 0,5 mg/kg/jour de désogestrel et de 0,2 mg/kg/jour d'éthinylestradiol n'a permis d'observer aucun effet indésirable sur la fréquence d'accouplement et sur le rendement de grossesse chez les femelles de la génération F₀, ni sur le nombre, les caractéristiques anatomiques, le développement et la fertilité des membres de la génération suivante.

Les effets du désogestrel seul ont été examinés chez des rats Sprague Dawley et des rats CFY. On a dû effectuer une étude supplémentaire avec des rats Sprague Dawley après avoir observé une augmentation de la microphthalmie dans la progéniture des rates de la lignée CFY ayant reçu le désogestrel. Aucune augmentation de la microphthalmie n'a été observée dans la deuxième étude chez les rats Sprague Dawley. La déficience semblait donc plutôt liée à la souche. Dans les trois études, l'effet contraceptif du désogestrel s'est avéré réversible. Le traitement à des doses contraceptives ou inférieures à la dose contraceptive n'a entraîné aucun effet ultérieur grave sur les femelles, ni sur leur progéniture.

Une étude de fertilité et d'embryotoxicité suite à l'administration du désogestrel + d'éthinylestradiol à des doses entraînant une infertilité complète, partielle ou nulle a été menée chez les rats. L'administration quotidienne, ininterrompue, avant et pendant la gestation, de

désogestrel + d'éthinylestradiol, à des doses inférieures à la dose contraceptive, a réduit le nombre de rats mais n'a pas affecté la qualité de la progéniture F₁.

Des études (segment II) sur l'embryotoxicité du produit suivant le protocole classique, avec une administration exclusivement lors de la gestation et de l'organogenèse ont été réalisées chez des rats et des lapins. Au total, 5 études ont été réalisées dont 3 portaient sur le désogestrel seul et 2 sur l'association désogestrel + éthinylestradiol.

L'association désogestrel + éthinylestradiol évaluée à dose élevée chez le rat et le lapin a entraîné une toxicité maternelle et une embryolétalité; par contre, à des doses plus faibles, on n'a pas noté de réaction indésirable chez les femelles gestantes, ni d'effet décelable quant au déroulement de la gestation, à la mortalité embryonnaire ou à la morphologie fœtale.

Le désogestrel seul a été évalué chez des rats Sprague Dawley et CFY, et des lapins. Les fortes doses (2 à 8 mg/kg) de désogestrel ont entraîné une toxicité maternelle chez les rats et des doses de 2 à 4 mg/kg ont provoqué des avortements chez les lapins. Des doses plus faibles n'ont eu aucun effet décelable sur le déroulement de la gestation, la mortalité embryonnaire et la morphologie fœtale, chez les rats comme chez les lapins.

Les effets du désogestrel seul, lorsqu'administré plus tard durant la grossesse, ont été évalués chez les rats. L'administration de doses pouvant atteindre 4 mg/kg/jour entre le 14^e et le 20^e jour de gestation n'a causé ni masculinisation des fœtus femelles, ni féminisation des fœtus mâles.

Des études de segment III, visant à évaluer l'effet possible du produit sur le développement péri- et postnatal en raison du passage du médicament dans le lait maternel, ont été menées avec le désogestrel, seul ou en association avec l'éthinylestradiol. Le traitement associant le désogestrel + l'éthinylestradiol a entraîné une baisse de la consommation d'aliments par les femelles ayant reçu la dose intermédiaire ou la dose élevée. Il y a eu un retard de croissance de la progéniture qui a persisté jusqu'au sevrage, dans le groupe de celles qui ont reçu la dose élevée, mais il n'y a eu aucun effet particulier sur le développement physique des rejetons, ni avant ni après leur sevrage.

La fertilité de la progéniture F₁ n'a pas été affectée. Le désogestrel seul n'a eu aucun effet chez les femelles traitées, ni sur le gain de poids ou le développement physique des petits. La fertilité des animaux de la génération F₁ était comparable à celle des sujets témoins appartenant à cette génération.

Études de mutagénicité

Le test d'Ames et le test du micronucleus chez le rat ont été réalisés avec le désogestrel, seul ou en association avec l'éthinylestradiol. Les résultats de ces épreuves ont démontré que ni le désogestrel seul, ni l'association avec l'éthinylestradiol n'entraînaient d'effet mutagène.

RÉFÉRENCES

1. Asherson RA, Cervera R, Font J. Multiorgan thrombotic disorders in systemic lupus erythematosus: a common link? *Lupus* 1992;1(4):199-203.
2. Kwaan HC, Soff GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997;34(2):81-9.
3. Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994;3(4):436-45.
4. Stewart CL, Tina LU. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Rev* 1993;14(6):218-24.
5. Koenigs KP, McPhedran P, Spiro HM. Thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1987;9(6):627-31.
6. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sick Cell Disease. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 243-6.
7. Adams HP, Biller J. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1996. p. 1014-9.
8. Carlone JP, Keen PD. Oral contraceptive use in women with chronic medical conditions. *Nurse Pract* 1989;14(9):9-10, 12-13, 16.
9. Gross U, Honcamp M, Daume E, Frank M, Dusterberg B, Doss MO. Hormonal oral contraceptives, urinary porphyrin excretion and porphyrias. *Horm Metab Res* 1995;27(8):379-83.
10. Petri M, Robinson C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(5):797-803.
11. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Hemolytic uremic syndrome. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 211-8.
12. Galimberti D. Chorea induced by the use of oral contraceptives. Report of a case and review of the literature. *Ital J Neurol Sci* 1987;8(4):383-6.
13. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sydenham's

- chorea. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 415-9.
14. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Herpes gestationis. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 367-70.
 15. Morgan JK. Herpes gestationis influenced by an oral contraceptive. *Br J Dermatol* 1968;80(7):456-8.
 16. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Otosclerosis. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 387-91.
 17. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1994;140(3):268-78.
 18. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37(5):668-73.
 19. Logan RF, Kay CR. Oral contraception, smoking and inflammatory bowel disease- findings in the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. *Int J Epidemiol* 1989;18(1):105-7.
 20. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray R, Hsu J-P, Vessey MP. General summary of findings; general conclusions; implications. In: The Walnut Creek Contraceptive Drug Study: a prospective study of the side effects of oral contraceptives. Volume III: An interim report: a comparison of disease occurrence leading to hospitalization or death in users and nonusers of oral contraceptives. NIH Publication No. 81-564. Bethesda (MD): US Department of Health, Education, and Welfare, Center for Population Research; 1981. p. 211-38.
 21. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of oral contraceptive use on reoperation following surgery for Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992;37(9):1377-82.
 22. Vessey M, Jewell D, Smith A, Yeates D, McPherson K. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292(6528):1101-3.
 23. EMEA. CPMP Public assessment report: combined oral contraceptives and venous thromboembolism. London: EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP); 2001 Sep 28. Report No.: EMEA/CPMP/2201/01/en Final.
 24. Binkley KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(3):546-50.

25. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114(4):294-8.
26. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161(20):2417-29.
27. Heikkila M, Haukkamaa M, Luukkainen T, Levonorgestrel in milk and plasma of breastfeeding women with a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1982; 25(1):41-9.
28. Nilsson S, Nygren KG, Johansson ED, Ethinyl estradiol in human milk and plasma after oral administration. *Contraception* 1978; 17(2):131-9.
29. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva: World Health Organization, Reproductive Health and Research; 2004: 1-176.
30. Barditch-Crovo P, Trapnell CB, Ette E, Zacur HA, Coresh J, Rocco LE, et al. The effects of rifampin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65(4):428-38.
31. Krauss GL, Brandt J, Campbell M, Plate C, Summerfield M. Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians. *Neurology* 1996;46(6):1534-9.
32. Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs. Clinical considerations. *Clin Pharmacokinet* 1996;31(6):470-93.
33. Saano V, Glue P, Banfield CR, Reidenberg P, Colucci RD, Meehan JW, et al. Effects of felbamate on the pharmacokinetics of a low-dose combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58(5):523-31.
34. Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH, et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(2):111-6.
35. Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, Hutman HW, McDonough M, Lamson M, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(5):471-7.
36. Back DJ, Grimmer SFM, Shenoy N, Orme ML'E. Plasma concentrations of 3-keto-DSG after oral administration of DSG and intravenous administration of 3-keto-DSG. *Contraception* 1987;35:619-26.

37. Bergink EW, Kloosterboer HJ, Lund L, Nummi S. "Effects of levonorgestrel and desogestrel in low-dose oral contraceptive combinations on serum lipids, apolipoproteins a- 1 and b and glycosylated proteins". *Contraception* 1984;30:61-72.
38. Bergink W, Assendorp R, Kloosterboer L. Serum pharmacokinetics of orally administered desogestrel and binding of contraceptive progestogens to sex hormone-binding globulin. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:2132-7.
39. Burkman R.T. Lipid metabolism effects with desogestrel-containing oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1033-40.
40. Cullberg G, Samsioe GA, Andersen RF, et al. "Two oral contraceptives, efficacy, serum proteins, and lipid metabolism. A comparative multicentre study on a triphasic and a fixed dose combination". *Contraception* 1982;26:229-43.
41. Cullberg G, Dovre PA, Lindstedt G, Steffensen K. "On the use of plasma proteins as indicators of the metabolic effects of combined oral contraceptives". *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982;(Suppl 111):47-54.
42. Drugs Directorate Guideline. Directions of Use of Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives. 1993.
43. Gaspard UJ, Romus MA, Gillain D, Duvivier J, Demey-Ponsart E, Franchimont P. "Plasma hormone levels in women receiving new oral contraceptives containing ethinyl estradiol plus levonorgestrel or desogestrel". *Contraception* 1983;27:577-90.
44. Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B, Anyaoku V, Devenport M, Wynn V. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *New Eng J Med* 323:1375-1381, 1990.
45. Jung-Hoffmann C, Heidt F, Kuhl H. "Effect of two oral contraceptives containing 30 mcg ethinylestradiol and 75 mcg gestodene or 150 mcg desogestrel upon various hormonal parameters". *Contraception* 1988;38:593-603.
46. Kloosterboer HJ, Vonk-Noordegraff CA, Turpijn EW. Selectivity in progesterone and androgen receptor binding of progestagens used in oral contraceptives. *Contraception* 1988;38:325-32.
47. Kloosterboer HJ, Wayjen RGA van, Ende A van den. "Comparative effects of monophasic desogestrel plus ethinyloestradiol and triphasic levonorgestrel plus ethinyloestradiol on lipid metabolism". *Contraception* 1986;34:135-44.
48. Kuhl H, Gahn G, Romberg G, Althoff PH, Taubert HD. "A randomized cross-over comparison of two low-dose oral contraceptives upon hormonal and metabolic serum parameters; II. Effects upon thyroid function, gastrin, STH and glucose tolerance". *Contraception* 1985;32:97-107.

49. Kuhl H, Jung-Hoffman C, Heidt F. Serum levels of 3-keto-DSG and SHBG during 12 cycles of treatment with 30 mcg ethinyl estradiol and 150 mcg DSG. *Contraception* 1988;38:381-90.
50. Mall-Haefeli M, Werner-Zodrow I, Huber PR, Darragh A, Lambe R. "Effect of various combined oral contraceptives on sex steroids, gonadotropins and SHBG". *Ir Med J* 1983;76:266-72.
51. Mattson L, Cullberg G. "Clinical and metabolic effects of MARVELON®; Scandinavian experience". *Br J Fam Plann* 1984;10(Suppl):43-7.
52. Nahmanovici C, Brux J de, Audebert A, Berdah J, Mayer M, Bouchard P. "Etude de la maturation de l'endometre sous l'influence d'un estro- progestatif contenant 30 mcg d'EE et 150 mcg de desogestrel; interet de la biopsie de l'endometre pour evaluer l'efficacite d'un estro-progestatif". *Contracept Fertil Sex* 1988;16:305-8.
53. Rekers H, "Multicenter trial of a monophasic oral contraceptive containing ethinyl estradiol and desogestrel". *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67:171-4.
54. Rekers H, Kloosterboer HJ. "The new generation of monophasic oral contraceptives" Keller PJ, Sirtori C, Eds. *Contraception into the Next Decade; A Preview to the Year 2000*. Carnforth: Parthenon, 1988:13-23.
55. Skouby, S.O. Consensus development meeting: Metabolic aspects of oral contraceptives of relevance for cardiovascular diseases. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1990; 162 (5) 1335-1337.
56. Tuimala R, Saranen M, Alapiessa U. "A clinical comparison in Finland of two oral contraceptives containing 0.150 mg desogestrel in combination with 0.020 mg or 0.030 mg ethinylestradiol". *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;(Suppl 144):7-12.
57. Vange N van der, Blankenstein MA, Haspels AA. "Effects of seven low dose combined oral contraceptives on sex hormone binding globulin (SHBG), corticosteroid binding globulin (CBG), total and free testosterone". Vange N van der, Ed. *Seven Low Dose Oral Contraceptives and Their Influence on Metabolic Pathways and Ovarian Activity*. Utrecht: University of Utrecht, 1986:31-40.
58. Wiseman A, Bowie J, Cogswell D et al. "MARVELON®; clinical experience in the UK". *Br J Fam Plann* 1984;10(Suppl):38-42.
59. Food and Drug Administration, Drug Safety Communication: Updated information about the risk of blood clots in women taking birth control pills containing drospirenone, FDA 26 septembre 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299305.htm>

60. Monographie de produit de MARVELON[®] 21 et MARVELON[®] 28 (0,15 mg désogestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol), Merck Canada Inc., Québec. Numéro de contrôle de la présentation : 177986; Date de révision : le 10 février 2015.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrRECLIPSEN™ 21 et PrRECLIPSEN™ 28

Comprimés de désogestrel et d'éthinylestradiol, USP
(0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée par suite de l'approbation pour la vente au Canada de RECLIPSEN™, et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet de RECLIPSEN™. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Pour prévenir la grossesse.

Les effets de ce médicament :

RECLIPSEN™ est un contraceptif hormonal combiné en raison du fait qu'il contient deux hormones sexuelles féminines (désogestrel et éthinylestradiol). Il est présenté sous forme de comprimé; c'est donc une pilule anticonceptionnelle ou un contraceptif oral. Il s'est révélé très efficace pour prévenir la grossesse lorsqu'il est utilisé conformément aux directives du médecin. Une grossesse comporte toujours plus de risques que la prise de pilules anticonceptionnelles, sauf chez les fumeuses de plus de 35 ans.

Les contraceptifs hormonaux combinés agissent de deux façons :

- ils inhibent la libération mensuelle d'un ovule par les ovaires;
- ils modifient le mucus produit par le col de l'utérus, ce qui ralentit le déplacement des spermatozoïdes dans le mucus et au niveau de l'utérus.

Efficacité des pilules anticonceptionnelles

L'efficacité des pilules anticonceptionnelles combinées dans la prévention de la grossesse est de plus de 99 pour cent si :

- la pilule est **PRISE CONFORMÉMENT AUX DIRECTIVES DU MÉDECIN**, et
- elle contient 20 microgrammes ou plus d'œstrogène

Un taux d'efficacité de 99 pour cent veut dire que si 100 femmes prenaient des pilules anticonceptionnelles pendant un an, une femme deviendrait enceinte.

Si la pilule n'est pas prise correctement, le risque de grossesse est plus élevé.

Autres moyens de prévenir la grossesse

Il existe d'autres méthodes de contraception, mais elles sont en général moins efficaces que les pilules anticonceptionnelles. Quand elles sont utilisées correctement, ces autres méthodes sont toutefois suffisamment efficaces pour beaucoup de femmes.

Le tableau ci-dessous donne les taux de grossesse observés pour diverses méthodes de contraception ainsi que l'absence de méthode de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes au cours d'une période d'un an.

Nombre de grossesses pour 100 femmes par année :

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

Les taux de grossesse varient grandement parce que toutes les femmes n'utilisent pas les diverses méthodes avec autant de soin ni de régularité (cette observation ne s'applique pas aux DIU, qui sont implantés dans l'utérus). Les femmes qui utilisent leurs contraceptifs de façon régulière peuvent s'attendre à des taux de grossesse se situant vers la limite inférieure, tandis que les autres auront des taux se situant vers le milieu de l'intervalle.

L'utilisation efficace de méthodes de contraception autres que les pilules anticonceptionnelles et les DIU exige plus d'efforts que la prise d'un seul comprimé tous les jours. De nombreux couples utilisent toutefois ces autres méthodes avec succès.

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

Les contraceptifs hormonaux combinés ne conviennent pas à toutes les femmes. Chez un petit nombre de femmes, des effets secondaires graves peuvent survenir. Votre médecin peut vous conseiller si vous souffrez d'un trouble quelconque qui vous exposerait à un risque. La pilule anticonceptionnelle doit toujours être prise sous surveillance médicale.

Vous ne devez pas prendre RECLIPSEN™ si vous présentez ou avez déjà présenté un des troubles suivants :

- caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs ou thrombophlébite (inflammation des veines);
- accident vasculaire cérébral (AVC), crise cardiaque ou maladie coronarienne (p. ex., angine de poitrine), ou trouble qui pourrait être un signe avant-coureur d'AVC (comme un accident ischémique transitoire ou un léger AVC réversible);
- maladie des valvules cardiaques accompagnée de complications;
- hypertension grave;
- diabète accompagné de complications;
- anomalies connues du système de coagulation sanguine qui accroissent le risque de formation de caillots de sang;
- taux très élevé de cholestérol ou de triglycérides dans le sang;
- vous fumez;
- migraines;
- chirurgie majeure prévue;
- nécessité de garder le lit pendant une longue période;
- jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau), maladie grave du foie et votre foie ne fonctionne pas encore normalement;
- tumeur(s) au foie;
- cancer du sein ou de l'utérus ou autre cancer œstrogénodépendant connu ou soupçonné;
- saignement vaginal inhabituel et inexplicable;
- perte de la vue causée par une maladie des vaisseaux sanguins des yeux;
- vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- pancréatite (inflammation du pancréas) associée à des taux élevés de matières grasses dans le sang;
- allergie (hypersensibilité) à l'éthinylestradiol, au désogestrel ou à l'un des autres ingrédients de RECLIPSEN™ (voir **Les ingrédients médicinaux** et **Les ingrédients non médicinaux**).

Les ingrédients médicinaux :
désogestrel et éthinylestradiol

Les ingrédients non médicinaux:

Les ingrédients inactifs comprennent : lactose anhydre, povidone, silice sublimée, amidon de maïs, acide stéarique et vitamine E.

RECLIPSEN™ 28 renferme également 7 comprimés verts contenant les ingrédients inactifs suivants : lactose anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, jaune soleil F.C.F. sur laque d'aluminium et carmin d'indigo sur laque d'aluminium.

La présentation :

RECLIPSEN™ 21 : Chaque plaquette alvéolée contient 21 comprimés blancs de forme ronde. Chaque comprimé

blanc destiné à la voie orale renferme 0,15 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol.

RECLIPSEN™ 28 : Chaque plaquette alvéolée contient 21 comprimés blancs de forme ronde et 7 comprimés verts de forme ronde. Chaque comprimé blanc pour administration orale renferme 0,15 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol. Les comprimés verts contiennent des ingrédients inactifs.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux âgées de plus de 35 ans et en fonction du nombre de cigarettes fumées. C'est pourquoi les fumeuses de plus de 35 ans ne doivent pas utiliser de contraceptifs oraux combinés, y compris RECLIPSEN™.

Les contraceptifs hormonaux combinés **NE CONFÈRENT AUCUNE PROTECTION** contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris le VIH/sida. Pour la protection contre les IST, on recommande l'utilisation de condoms en latex **EN MÊME TEMPS** que les contraceptifs oraux.

AVANT d'utiliser RECLIPSEN™, consultez votre médecin ou un pharmacien dans les cas suivants :

- vous êtes fumeuse;
- vous avez un excès de poids;
- vous avez déjà eu une maladie des seins (p. ex., bosses dans les seins) ou avez des antécédents familiaux de cancer du sein;
- vous êtes atteinte d'hypertension;
- vous avez un taux de cholestérol élevé;
- vous êtes atteinte de diabète;
- vous avez une maladie du cœur ou des reins;
- vous avez des antécédents de convulsions/d'épilepsie;
- vous avez des antécédents de dépression;
- vous avez des antécédents de maladie du foie ou de jaunisse;
- vous portez des verres de contact;
- vous avez des fibromes utérins (tumeurs bénignes de l'utérus);
- vous pourriez être enceinte ou vous allaitez;
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé;
- vous souffrez d'une maladie inflammatoire de l'intestin telle que la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse;
- vous souffrez du syndrome hémolytique et urémique;
- vous êtes drépanocytaire;
- vous avez des problèmes des valvules cardiaques et (ou) un rythme cardiaque irrégulier;
- on vous a dit que vous souffrez d'un trouble appelé œdème de Quincke héréditaire ou avez déjà présenté

une enflure de parties du corps comme les mains, les pieds, le visage ou les voies respiratoires.

- vous avez récemment accouché

Si vous avez des antécédents familiaux de caillot de sang, de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral, vous devez le dire à votre médecin.

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

Si vous devez subir des épreuves de laboratoire, vous devez le dire à votre médecin, car les contraceptifs hormonaux peuvent modifier les résultats de certaines épreuves sanguines.

Si vous devez subir une chirurgie **MAJEURE** ou si votre capacité à vous déplacer est limitée pendant une longue période, vous devez aussi en aviser votre médecin. Il vous dira de cesser de prendre RECLIPSEN™ quatre semaines avant la chirurgie et de ne pas prendre RECLIPSEN™ pendant un certain temps après la chirurgie ou pendant la période où vous devrez garder le lit.

RECLIPSEN™ ne doit être pris que sous la surveillance d'un médecin et un suivi régulier s'impose pour que les effets secondaires qui y sont associés puissent être détectés. Au cours des consultations, le médecin pourrait prendre votre pression sanguine et vous faire un examen des seins et un examen gynécologique, y compris un test Pap. Consultez votre médecin dans les trois mois suivant l'examen initial et, par la suite, au moins une fois par année. Ne prenez RECLIPSEN™ que sur l'avis de votre médecin et suivez attentivement toutes ses directives. Il est important que vous preniez la pilule anticonceptionnelle tel que prescrit, sans quoi vous pourriez devenir enceinte.

Si votre médecin et vous décidez que, dans votre cas, les avantages de RECLIPSEN™ l'emportent sur les risques liés à son utilisation, vous devez tenir compte de ce qui suit.

RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DE CONTRACEPTIFS HORMONAUX COMBINÉS

1. Troubles circulatoires (y compris caillots de sang dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)

La formation de caillots de sang est l'effet secondaire grave le plus courant des pilules anticonceptionnelles. Le risque de formation de caillots de sang est particulièrement élevé au cours de la première année de la prise d'un contraceptif hormonal. Le risque est aussi plus élevé si vous recommencez à prendre un contraceptif hormonal (le même produit ou un produit différent) après une interruption de 4 semaines ou plus. Des caillots peuvent se former dans de nombreuses régions du corps.

Soyez vigilantes et téléphonez sans tarder à votre médecin si un des signes et symptômes ci-dessous d'effets indésirables graves survient :

- Douleur vive à la poitrine, toux avec expectoration de sang ou essoufflement soudain, symptômes pouvant témoigner de la présence d'un caillot de sang dans un poumon.
- Douleur et (ou) enflure d'un mollet, symptômes pouvant témoigner de la présence d'un caillot de sang dans une jambe.
- Douleur thoracique constrictive ou sensation d'oppression, symptômes pouvant témoigner d'une crise cardiaque.
- Mal de tête intense et soudain ou qui s'aggrave, vomissements, étourdissements ou évanouissement, troubles de la vue ou de la parole ou faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe, symptômes pouvant témoigner d'un accident vasculaire cérébral.
- Perte soudaine de la vue, partielle ou totale, symptôme pouvant témoigner d'un caillot de sang dans un œil.

Tous les troubles ci-dessus peuvent être mortels ou invalidants. Il arrive aussi dans de rares cas qu'un caillot se forme dans un vaisseau sanguin de l'œil, entraînant la cécité ou une diminution de l'acuité visuelle, ou dans un vaisseau sanguin qui alimente un bras ou une jambe, entraînant une atteinte au membre ou une perte de son usage.

Les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux ont un risque plus élevé de développer un caillot de sang. Ce risque n'est toutefois pas aussi élevé que durant la grossesse. Le risque de caillot semble augmenter lorsque la dose d'œstrogènes utilisée est plus élevée. **Il est donc important de prendre la plus faible dose d'œstrogènes possible.**

2. Cancer du sein

Les plus importants facteurs de risque de cancer du sein sont le vieillissement et les antécédents familiaux marqués de cancer du sein (mère ou sœur). Les autres facteurs de risque établis comprennent l'obésité, le fait de n'avoir pas eu d'enfant et une première grossesse à un âge avancé.

Certaines femmes qui prennent une pilule anticonceptionnelle courent un risque accru de présenter un cancer du sein avant la ménopause, laquelle survient vers l'âge de 50 ans. Cela peut être le cas des femmes qui prennent la pilule anticonceptionnelle depuis longtemps (plus de huit ans) ou qui ont commencé tôt à prendre la pilule anticonceptionnelle. Chez certaines femmes, la pilule anticonceptionnelle peut accélérer la progression d'un cancer du sein existant non diagnostiqué. Quand il est diagnostiqué tôt, cependant, l'effet du cancer du sein sur l'espérance de vie de la

femme peut être réduit. Les risques liés à la prise de pilules anticonceptionnelles semblent toutefois faibles; un examen annuel des seins est recommandé pour toutes les femmes.

INFORMEZ-VOUS AUPRÈS DE VOTRE MÉDECIN POUR DES CONSEILS ET DES INSTRUCTIONS SUR L'AUTO-EXAMEN RÉGULIER DES SEINS.

3. Cancer du col de l'utérus

Certaines études font état d'une augmentation de la fréquence du cancer du col de l'utérus chez les femmes qui prennent un contraceptif hormonal, bien que cela ait pu être attribuable à d'autres facteurs que la prise d'un contraceptif oral. Cependant, il existe un nombre insuffisant de données à ce sujet pour exclure la possibilité que les contraceptifs oraux puissent causer ce type de cancer.

On pense que le plus important facteur de risque de cancer du col de l'utérus serait une infection chronique au virus du papillome humain (VPH). Chez les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux combinés (COC) pendant longtemps, le risque de cancer du col de l'utérus est légèrement plus élevé. Ce résultat pourrait ne pas être attribuable à la pilule elle-même, mais à certains comportements sexuels et à d'autres facteurs.

4. Tumeurs au foie

La prise à court et à long terme de pilules anticonceptionnelles a aussi été associée à la croissance de tumeurs du foie et de lésions hépatiques (p. ex., hépatite, anomalie de la fonction hépatique). Ces tumeurs sont **extrêmement** rares.

Communiquez sans tarder avec votre médecin en cas de nausées, de vomissements, de douleur abdominale intense ou de masse abdominale.

5. Affection de la vésicule biliaire

Les utilisatrices de contraceptifs hormonaux courent un plus grand risque d'avoir une affection de la vésicule biliaire nécessitant une chirurgie au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après quatre ou cinq années d'utilisation.

6. Utilisation pendant la grossesse

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre de pilules anticonceptionnelles. Les pilules n'empêcheront pas la grossesse de suivre son cours. Rien ne donne toutefois à penser que la pilule anticonceptionnelle puisse porter atteinte au fœtus. Votre médecin pourra vous renseigner sur les risques pour le fœtus de la prise de tout médicament pendant la grossesse.

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

Dans votre cas, le risque de formation de caillots sanguins sera plus élevé. Votre médecin vous conseillera quant au délai à respecter avant de commencer à prendre RECLIPSEN™ après un accouchement, une fausse-couche ou un avortement thérapeutique.

8. Grossesse après l'arrêt de la prise de RECLIPSEN™

Vous aurez vos menstruations quand vous cesserez de prendre RECLIPSEN™. Vous devez attendre les menstruations suivantes, soit quatre à six semaines, avant de devenir enceinte. Ainsi, la date du début de la grossesse pourra être déterminée avec plus d'exactitude. Votre médecin pourra vous recommander une méthode de contraception à utiliser dans l'intervalle.

9. Utilisation pendant l'allaitement

Si vous allaitez, consultez votre médecin avant de commencer à prendre la pilule anticonceptionnelle. Des effets indésirables ont été signalés chez le nourrisson, y compris une coloration jaune de la peau (jaunisse) et l'augmentation du volume des seins. Vous devez utiliser une autre méthode de contraception. Généralement, l'utilisation de contraceptifs oraux n'est pas recommandée tant que la mère n'a pas complètement sevré son enfant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent interagir avec les contraceptifs hormonaux combinés et les empêcher de fonctionner correctement, les rendant ainsi moins efficaces à prévenir la grossesse ou causant des saignements inattendus (microrragies ou saignements intermenstruels). Si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, même des médicaments en vente libre ou des produits à base d'herbes médicinales, vous devez en informer votre médecin ou votre pharmacien. Vous devez aussi prévenir tout médecin ou dentiste qui vous prescrit un autre médicament (ou le pharmacien qui en exécute l'ordonnance) que vous prenez RECLIPSEN™. Ils pourront vous dire si vous devez utiliser une méthode de contraception supplémentaire et, le cas échéant, pendant combien de temps.

Les médicaments qui peuvent interagir avec RECLIPSEN™ comprennent :

- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (p. ex., primidone, phénytoïne, barbituriques, carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate, felbamate);
- les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose ; (p. ex., rifampicine, rifabutine);

- les médicaments utilisés pour traiter l'infection à VIH ou le SIDA (p. ex., ritonavir) et le virus de l'hépatite C (p. ex., bocéprévir, télaprévir);
- les antibiotiques (p. ex., pénicillines, tétracyclines, métronidazole) utilisés pour traiter les maladies infectieuses;
- les antifongiques (p. ex., griséofulvine);
- les hypocholestérolémiants (p. ex., clofibrate);
- les anticoagulants (médicaments pour fluidifier le sang);
- le millepertuis, un remède de phytothérapie;
- les antihypertenseurs (pour réduire la tension artérielle élevée);
- les antidiabétiques et l'insuline (contre le diabète);
- la prednisone;
- les sédatifs et les hypnotiques (p. ex., benzodiazépines, barbituriques, hydrate de chloral, glutéthimide, méprobamate);
- les antidépresseurs (p. ex., clomipramine);
- d'autres médicaments, comme la phénylbutazone, les antihistaminiques, les médicaments contre la douleur, les antimigraineux
- certains suppléments nutritionnels (p. ex., vitamine E et vitamine B₁₂);
- la cyclosporine;
- les antiacides (prenez-les deux heures avant ou après la prise de RECLIPSENTM).

RECLIPSENTM peut aussi entraver l'action d'autres médicaments.

Cette liste d'interactions médicamenteuses avec RECLIPSENTM n'est pas complète. Adressez-vous à votre médecin pour obtenir d'autres renseignements sur les interactions médicamenteuses.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

COMMENT PRENDRE RECLIPSENTM – INFORMATION DESTINÉE AUX UTILISATRICES :

1. LISEZ LES PRÉSENTES DIRECTIVES :

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

2. VÉRIFIEZ LA PLAQUETTE pour savoir si elle contient 21 ou 28 comprimés :

- **PLAQUETTE DE 21 COMPRIMÉS** : prise d'un des 21 comprimés actifs (contenant des hormones) chaque jour pendant trois semaines, puis aucun comprimé pendant une semaine.

ou

- **PLAQUETTE DE 28 COMPRIMÉS** : prise d'un des 21 comprimés actifs (contenant des hormones) chaque jour pendant trois semaines, puis d'un des 7 comprimés « aide-mémoire » (ne contenant pas d'hormones) chaque jour pendant une semaine.

EXAMINEZ AUSSI la plaquette pour savoir : 1) où commencer et 2) l'ordre dans lequel les comprimés doivent être pris.

3. Vous devriez utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex., des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gel) pour les 7 premiers jours du premier cycle d'utilisation du contraceptif. Il s'agit là d'une méthode d'appoint, au cas où vous oublieriez de prendre les comprimés, le temps de vous y habituer.
4. Lorsque vous devez recevoir un traitement médical, quel qu'il soit, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux.
5. **AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS D'UTILISATION, DE NOMBREUSES FEMMES ONT DE LÉGERS SAIGNEMENTS OU PEUVENT AVOIR DES MAUX D'ESTOMAC.** Si vous vous sentez mal, n'arrêtez pas de prendre vos comprimés; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. Si la situation ne s'améliore pas, consultez votre médecin ou le personnel de votre clinique.
6. **LE FAIT D'OMETTRE DE PRENDRE DES COMPRIMÉS PEUT ÉGALEMENT CAUSER DE LÉGERS SAIGNEMENTS,** même si vous prenez plus tard les comprimés oubliés. Vous pourriez également avoir de légers maux d'estomac les jours où vous prenez deux comprimés pour compenser un oubli.
7. **SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE UN COMPRIMÉ À UN MOMENT QUELCONQUE DU CYCLE, VOUS POURRIEZ DEVENIR ENCEINTE. LE RISQUE DE GROSSESSE EST PLUS ÉLEVÉ :**
 - lorsque vous commencez une plaquette en retard; ou
 - lorsque vous oubliez de prendre des comprimés au début ou à la toute fin de la plaquette.
8. **ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR SOUS LA MAIN :**
 - **UNE MÉTHODE AUXILIAIRE DE CONTRACEPTION** (comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gel) que vous pourrez utiliser si vous omettez de prendre vos comprimés, et
 - **UNE PLAQUETTE NON ENTAMÉE DE COMPRIMÉS ADDITIONNELS.**

9. **SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU DE LA DIARRHÉE, OU SI VOUS PRENEZ DES MÉDICAMENTS**, comme des antibiotiques, vos comprimés pourraient ne pas être aussi efficaces qu'ils le devraient. Utilisez une méthode auxiliaire, comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gel, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou le personnel de votre clinique.
10. **SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UN COMPRIMÉ DEUX MOIS DE SUITE**, parlez à votre médecin ou au personnel de votre clinique de moyens qui pourraient vous faciliter la prise des comprimés ou de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.
11. **SI VOUS AVEZ D'AUTRES QUESTIONS, TÉLÉPHONEZ À VOTRE MÉDECIN OU AU PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.**

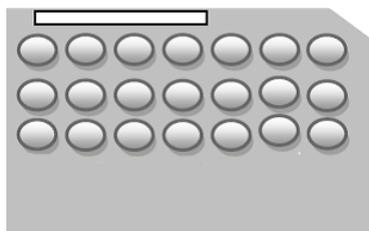
QUAND COMMENCER LA PREMIÈRE PLAQUETTE DE COMPRIMÉS

LISEZ ATTENTIVEMENT LES DIRECTIVES SUIVANTES

- avant de commencer à prendre vos comprimés et
- chaque fois que vous ne savez pas quoi faire.

Consultez votre médecin ou le personnel de votre clinique pour décider avec eux de la meilleure journée pour commencer à prendre votre première plaquette de comprimés. Vous prendrez vos comprimés selon un schéma de 21 jours ou selon un schéma de 28 jours.

A. RECLIPSEN™ 21 – SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE DE 21 JOURS



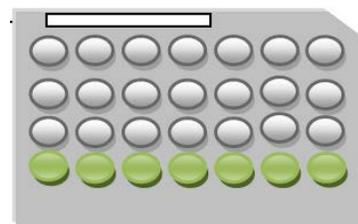
Avec ce type de contraceptif oral, vous prenez des comprimés pendant 21 jours, puis vous ne prenez aucun comprimé pendant sept jours. Il est indispensable que vous n'interrompiez pas la prise de comprimés pendant plus de sept jours d'affilée.

1. **LE PREMIER JOUR DE VOS MENSTRUATIONS (SAIGNEMENTS) EST LE JOUR 1 DE VOTRE CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre vos comprimés le Jour 1 de votre cycle ou le premier dimanche après le début de vos menstruations. Si vos menstruations commencent

un dimanche, commencez vos comprimés ce jour-là.

2. La plaquette alvéolée se présente sous forme pré-imprimée pour commencer le dimanche. Si votre médecin vous a indiqué de commencer à prendre vos comprimés le DIMANCHE suivant le début de vos menstruations ou vous a indiqué de commencer à prendre vos comprimés le premier jour de vos menstruations et que ce jour est un DIMANCHE, allez aux directives numéro 4.
3. Pour un début le Jour 1 : Si vous commencez à prendre vos comprimés un autre jour que le DIMANCHE, une autre bande d'étiquettes journalières vous a été fournie. Choisissez la bande d'étiquettes journalières qui commence par le premier jour de vos menstruations et placez-la sur le distributeur, à l'endroit où les jours de la semaine sont pré-imprimés.
4. Le premier comprimé blanc que vous prendrez est indiqué par la flèche noire DÉBUT.
5. Poussez sur le premier comprimé blanc avec votre pouce et votre index. Le comprimé sortira par une alvéole à l'arrière de la plaquette.
6. Prenez un comprimé à peu près à la même heure chaque jour pendant 21 jours; **ENSUITE, NE PRENEZ PAS DE COMPRIMÉS PENDANT SEPT JOURS.** Le huitième jour, commencez une nouvelle plaquette de comprimés. Vous aurez probablement des menstruations durant les sept jours sans comprimés. (Il se peut que vos saignements soient alors moins abondants et durent moins longtemps que vos menstruations habituelles.)

B. RECLIPSEN™ 28 – SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE DE 28 JOURS



Ce schéma prévoit la prise de 21 comprimés qui contiennent des hormones et de 7 comprimés qui n'en contiennent pas.

Aucun contraceptif hormonal utilisé au cours du dernier mois

1. **LE PREMIER JOUR DE VOS MENSTRUATIONS (SAIGNEMENTS) EST LE JOUR 1 DU CYCLE.** Votre médecin peut vous

conseiller de commencer à prendre le comprimé le premier jour ou le premier dimanche qui suit le début de vos menstruations. Si vos menstruations commencent un dimanche, commencez à prendre vos comprimés ce jour-là.

2. La plaquette alvéolée se présente sous forme pré-imprimée pour débiter le dimanche. Si votre médecin vous a indiqué de commencer à prendre vos comprimés le DIMANCHE suivant le début de vos menstruations, ou vous a indiqué de commencer à prendre vos comprimés le premier jour de vos menstruations et que ce jour est un DIMANCHE, allez aux directives numéro 4.
3. Pour un début le Jour 1 : Si vous commencez à prendre les comprimés un autre jour que le DIMANCHE, une autre bande d'étiquettes journalières vous a été fournie. Choisissez la bande d'étiquettes journalières qui commence par le premier jour de vos menstruations et placez-la sur le distributeur, à l'endroit où les jours de la semaine sont pré-imprimés.
4. Le premier comprimé blanc que vous prendrez est indiqué par la flèche noire DÉBUT.
5. Poussez sur le premier comprimé blanc avec votre pouce ou votre index. Le comprimé sortira par une alvéole à l'arrière de la plaquette.
6. Continuez à prendre les comprimés blancs en ordre (suivez les flèches).
7. Une fois que vous avez pris tous les 21 comprimés blancs, prenez un comprimé vert par jour pendant 7 jours. Pendant ce temps, vos menstruations devraient commencer.
8. Prenez un comprimé à peu près à la même heure chaque jour pendant 28 jours.
9. Une fois que vous avez pris tous les comprimés verts, commencez une nouvelle plaquette de comprimés le jour suivant, SANS OMETTRE D'EN PRENDRE CHAQUE JOUR, même si vos menstruations ne sont pas encore terminées.

Remplacement d'un autre contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné ou COC, anneau vaginal ou timbre transdermique)

L'utilisatrice devrait commencer RECLIPSEN™ de préférence le jour suivant la prise du dernier comprimé actif de son COC, ou, au plus tard, le jour suivant la dernière journée sans comprimé ou de la prise du dernier comprimé inactif de son cycle précédent. Si la patiente utilisait jusque-là un anneau vaginal ou un timbre transdermique, elle doit commencer à prendre RECLIPSEN™ de préférence le jour où elle le retire, mais pas plus tard que le moment auquel elle aurait dû insérer un autre anneau ou appliquer un autre timbre.

Remplacement d'une méthode uniquement progestative (pilule microdosée, injection, implant contraceptif) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU) libérant un progestatif

L'utilisatrice peut remplacer la pilule microdosée par RECLIPSEN™ n'importe quel jour du cycle; un implant contraceptif ou un DIU peut être remplacé la journée de son retrait, un contraceptif injectable au jour prévu de la prochaine injection. Dans tous ces cas, il faut aviser l'utilisatrice d'utiliser une méthode de contraception auxiliaire, dite barrière, pendant les sept premiers jours de la prise du nouveau contraceptif par voie orale.

Après un avortement au premier trimestre

L'utilisatrice peut commencer immédiatement. Elle n'a ainsi pas besoin d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire.

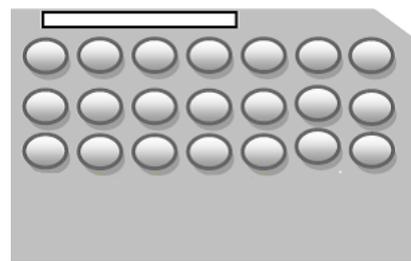
Après un accouchement ou un avortement au deuxième trimestre

Pour les femmes qui allaitent, voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Femmes qui allaitent.

Les femmes doivent être avisées de commencer entre 21 et 28 jours après l'accouchement ou l'avortement du deuxième trimestre. Lorsqu'elle commence plus tard, la femme doit être avisée d'utiliser en plus une méthode de barrière pendant les 7 premiers jours après avoir commencé la prise des comprimés. Toutefois, si elle a déjà eu des relations sexuelles, il faut confirmer l'absence de grossesse avant de commencer à prendre le contraceptif oral combiné ou attendre d'avoir ses prochaines menstruations pour commencer le traitement.

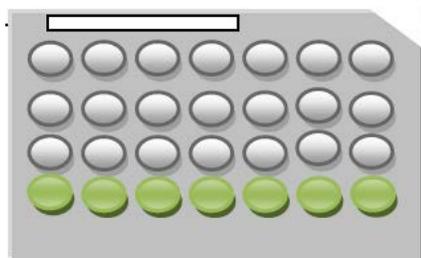
PENDANT LE CYCLE

1. **PRENEZ UN COMPRIMÉ À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE CHAQUE JOUR JUSQU'À CE QUE LA PLAQUETTE SOIT VIDE.**
 - Essayez d'associer la prise de votre comprimé à une activité régulière comme un repas ou le fait d'aller au lit.
 - Ne sautez pas de comprimés même si vous avez des saignements entre les menstruations ou que vous avez des nausées.
 - Ne sautez pas de comprimés même si vous n'avez pas de relations sexuelles fréquentes.
2. **LORSQUE VOUS AVEZ PRIS TOUS LES COMPRIMÉS D'UNE PLAQUETTE**
 - **21 COMPRIMÉS**



ATTENDEZ SEPT JOURS avant de commencer la prochaine plaquette de comprimés. Vous aurez vos menstruations durant cette semaine-là.

28 COMPRIMÉS



Commencez la prochaine plaquette **LE JOUR SUIVANT**. Prenez un comprimé par jour. Ne laissez passer aucun jour entre les plaquettes.

Surdosage :

Un surdosage peut causer des nausées, des vomissements, une sensibilité des seins, des étourdissements, des douleurs abdominales et de la fatigue ou de la somnolence. Des saignements de retrait peuvent survenir chez certaines femmes.

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

Dose oubliée :

Le tableau qui suit résume les mesures à prendre en cas d'oubli d'une ou de plusieurs pilules anticonceptionnelles. Faites correspondre le nombre de comprimés oubliés et le moment où vous commencez à prendre le comprimé en fonction du type de distributeur que vous avez (21 ou 28 pilules).

DÉBUT LE DIMANCHE	DÉBUT LE JOUR 1
OUBLI D'UN COMPRIMÉ	OUBLI D'UN COMPRIMÉ
Prenez-le aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre 2 comprimés le même jour.	Prenez-le aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre 2 comprimés le même jour.
OUBLI DE DEUX COMPRIMÉS DE SUITE	OUBLI DE DEUX COMPRIMÉS DE SUITE

DÉBUT LE DIMANCHE	DÉBUT LE JOUR 1
<p>Deux premières semaines</p> <ol style="list-style-type: none"> Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli et deux comprimés le jour suivant. Prenez ensuite un comprimé par jour jusqu'à ce que le distributeur soit vide. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli. 	<p>Deux premières semaines</p> <ol style="list-style-type: none"> Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli et deux comprimés le jour suivant. Prenez ensuite un comprimé par jour jusqu'à ce que le distributeur soit vide. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli.
<p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. Le dimanche, jetez la plaquette de façon sécuritaire et entamez-en une autre. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là. <p>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE 2 MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.</p>	<p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> Jetez la plaquette de façon sécuritaire et entamez-en une autre le jour même. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là. <p>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE 2 MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.</p>

REMARQUE : PLAQUETTE DE 28 JOURS – Si vous oubliez de prendre certains des sept comprimés « aide-mémoire » (qui ne contiennent pas d'hormones) pendant la quatrième semaine, jetez-les de façon sécuritaire. Continuez ensuite de prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide. Vous n'avez pas besoin de recourir à une méthode de contraception auxiliaire.

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

- une méthode auxiliaire de contraception (comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gel) que vous pourrez utiliser si vous oubliez de prendre vos comprimés, et
- un distributeur additionnel, non entamé.

SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UN COMPRIMÉ 2 MOIS DE SUITE, PARLEZ-EN AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.

Discutez des moyens qui pourraient faciliter la prise du comprimé ou de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

Avantages non contraceptifs des contraceptifs hormonaux combinés

Plusieurs bienfaits pour la santé ont été liés à la prise de contraceptifs hormonaux.

- Diminution de l'incidence du cancer de l'utérus et des ovaires.
- Réduction du risque de maladies bénignes des seins (non cancéreuses) et de kystes des ovaires.
- Moins de perte de sang au cours des menstruations et cycles plus réguliers, ce qui réduit le risque d'anémie ferriprive.
- Atténuation possible des douleurs menstruelles et du syndrome prémenstruel (SPM).
- Réduction de l'acné, de la pousse excessive de poils et d'autres troubles liés aux hormones mâles.
- Grossesses ectopiques (tubaires) pouvant être moins fréquentes.
- Maladie inflammatoire pelvienne aiguë pouvant être moins fréquente.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires suivants ont été observés chez des femmes prenant des contraceptifs hormonaux combinés en général, y compris RECLIPSEN™ :

- maux de tête;
- dysménorrhée (crampes menstruelles douloureuses);
- douleur abdominale (au ventre);
- nausées;
- infections des voies respiratoires supérieures (bronchite, écoulement nasal, nez bouché, mal de gorge, etc.);
- maux de dos;
- sensibilité des seins;
- pharyngite (mal de gorge);
- diarrhée;
- vomissements;
- asthénie (diminution de la force, faiblesse, fatigue);
- malaise (sentiment d'inconfort ou gêne);
- toux;
- grippe (symptômes ressemblant à ceux de la grippe, fièvre);
- dépression;
- migraine, maux de tête intenses;
- étourdissements;
- dyspepsie (indigestion);
- irritation ou infections vaginales;
- cystite (infections ou inflammation des voies urinaires);
- aménorrhée (absence de menstruations ou métrorragies, saignements entre les menstruations);
- prise de poids;
- difficulté à porter des verres de contact;

- acné;
- insomnie, nervosité;
- allergies.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Douleur vive à la poitrine, toux avec expectoration de sang ou essoufflement soudain / caillot de sang dans un poumon			✓
Douleur dans un mollet / caillot de sang dans une jambe			✓
Douleur thoracique constrictive ou sensation d'oppression / crise cardiaque			✓
Mal de tête intense et soudain ou qui s'aggrave, vomissements, étourdissements ou évanouissement, troubles de la vue ou de la parole ou faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe / accident vasculaire cérébral			✓
Perte partielle ou totale soudaine de la vue ou vision double / caillot de sang dans un œil			✓
Anomalie des tests hépatiques et (ou) nausées, vomissements, douleur abdominale intense ou masse abdominale / tumeurs au foie			✓
Humeur triste persistante			✓
Coloration jaune de la peau / jaunisse			✓
Enflure inhabituelle des membres		✓	
Bosses dans les seins / cancer du sein		✓	
Saignement vaginal (anormal) de cause inconnue		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si des effets inattendus surviennent pendant la prise de

RECLIPSEN™, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez-le à des températures se situant entre 15 et 30 °C.

Laissez les comprimés dans la plaquette jusqu'à leur utilisation.

Gardez le produit dans un endroit sécuritaire, hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUÇONNÉS

Afin de surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments par l'entremise du Programme Canada Vigilance. Si vous croyez que vous avez eu une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance :

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

En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet;
Par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345;
En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :

1. Par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789
2. Par la poste: Programme Canada Vigilance
 Santé Canada
 Indice postal 0701E
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Le présent dépliant ainsi que la monographie de produit complète préparée pour les professionnels de la santé peuvent être obtenus en communiquant avec le commanditaire, Actavis Pharma Company, en composant le : **1-866-254-6111**.

Ce dépliant a été rédigé par :
Actavis Pharma Company
6733 Mississauga Road, Suite 400
Mississauga (Ontario)
Canada L5N 6J5

Dernière révision : Le 20 mai 2015