

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrGENERESS^{MC}

**Comprimés à croquer de noréthindrone et d'éthinylœstradiol
0,8 mg / 0,025 mg**

Comprimés à croquer de fumarate de fer

Contraceptif oral

Allergan Inc.
85 Enterprise Blvd., Suite 500
Markham, Ontario
Canada L6G 0B5
www.allergan.ca

Date de révision :
le 31 janvier 2020

N° de contrôle : 234951

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	28
SURDOSAGE	31
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	34
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	36
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	36
ESSAIS CLINIQUES	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	42
TOXICOLOGIE.....	42
BIBLIOGRAPHIE	47
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE.....	49

PrGENERESS^{MC}

Comprimés à croquer de noréthindrone et d'éthinylœstradiol

Comprimés à croquer de fumarate de fer

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé actif comprimés à croquer/ 0,8 mg de noréthindrone et 0,025 mg d'éthinylœstradiol	Comprimé actif comprimés à croquer/ lactose monohydraté Comprimé sans hormone comprimés à croquer/ 75 mg de fumarate de fer, pour lequel aucun bienfait thérapeutique n'a été établi <i>Voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

GENERESS (noréthindrone et éthinylœstradiol) est indiqué pour la prévention de la grossesse.

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

Chaque comprimé à croquer sans hormone contient 75 mg de fumarate de fer. Aucun bienfait thérapeutique n'a été établi pour le fumarate de fer contenu dans les comprimés à croquer sans hormone.

CONTRE-INDICATIONS

GENERESS ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- épisode actuel ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques (comme une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire)
- épisode actuel ou antécédents de troubles cérébrovasculaires
- épisode actuel ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie
- cardiopathie valvulaire avec complications
- épisode actuel ou antécédents de prodrome d'une thrombose (p. ex., accident ischémique transitoire, angine de poitrine)
- présence de facteurs de risque graves ou multiples de thrombose artérielle ou veineuse tels que :
 - hypertension grave (tension artérielle constamment $\geq 160/100$ mmHg)
 - prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle : mutation du facteur V de Leiden et résistance à la protéine C activée, déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, hyperhomocystéinémie (p. ex., attribuable aux mutations C677T et A1298 du gène de la MTHFR), mutation G20210A du gène de la prothrombine et anticorps antiphospholipides (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique)
 - dyslipoprotéinémie grave
 - âge > 35 ans et tabagisme
 - diabète sucré avec atteinte vasculaire
 - intervention chirurgicale majeure associée à un risque accru de thromboembolie postopératoire
 - immobilisation prolongée
- maladie hépatique évolutive, ou épisode actuel ou antécédents de tumeur hépatique bénigne ou maligne
- cancer du sein confirmé ou soupçonné
- cancer de l'endomètre ou autre néoplasie œstrogénodépendante confirmée ou soupçonnée
- saignements vaginaux anormaux de cause inconnue
- ictère stéroïdodépendant, ictère cholestatique, antécédents d'ictère gravidique
- toute lésion oculaire attribuable à une affection vasculaire ophtalmique telle que perte partielle ou totale de la vue ou altérations des champs visuels
- grossesse confirmée ou soupçonnée
- épisode actuel ou antécédents de migraines avec aura focale
- épisode actuel ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycémie grave
- hypersensibilité au médicament ou à l'un de ses ingrédients, ou à l'un des composants du contenant. Voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme accroît le risque d'événements cardiovasculaires graves associé à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés. Ce risque augmente avec l'âge, en particulier à partir de 35 ans, et avec le nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les fumeuses âgées de plus de 35 ans ne devraient pas utiliser GENERESS (voir la section **Appareil cardiovasculaire** ci-dessous).

Les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris l'infection par le VIH et le sida. Pour se protéger contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane **EN MÊME TEMPS** que le contraceptif oral.

Généralités

Cesser le traitement dès le premier signe de l'un ou l'autre des troubles suivants :

- A. Troubles thromboemboliques ou cardiovasculaires** tels que thrombophlébite, embolie pulmonaire, troubles cérébrovasculaires, ischémie myocardique, thrombose mésentérique, exophtalmie et thrombose rétinienne
- B. États qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire** (p. ex., immobilisation après un accident ou alitement en raison d'une maladie prolongée). D'autres méthodes contraceptives non hormonales doivent être utilisées jusqu'à la reprise des activités normales. En ce qui a trait à l'utilisation des contraceptifs oraux lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue, voir **Considérations péri-opératoires ci-dessous**.
- C. Perte de la vue — partielle ou totale**
- D. Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques**
- E. Céphalée intense de cause inconnue ou aggravation d'une migraine préexistante**
- F. Augmentation des crises d'épilepsie**

Les renseignements suivants proviennent d'études réalisées sur des contraceptifs oraux combinés (COC).

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

pathologiques associés à des effets circulatoires indésirables sont notamment le lupus érythémateux, le syndrome hémolytique et urémique, la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse), la drépanocytose, la cardiopathie valvulaire et la fibrillation auriculaire.

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

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

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancer du sein

Les femmes atteintes d'un cancer du sein ou ayant des antécédents de cancer du sein ne doivent pas utiliser GENERESS, car le cancer du sein est hormonosensible (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

La fréquence d'un diagnostic de cancer du sein est très légèrement accrue chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre excédentaire de cas est faible par rapport au risque global de cancer du sein. Le lien de causalité avec la prise d'un COC est inconnu.

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

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

Cancer du col de l'utérus

Le facteur de risque le plus important du cancer du col de l'utérus est l'infection persistante par le virus du papillome humain (VPH). Certaines études épidémiologiques ont indiqué que l'utilisation de longue durée de contraceptifs oraux combinés (COC) pourrait aussi jouer un rôle

dans l'augmentation de ce risque, mais la controverse subsiste quant à la contribution des facteurs de confusion tels que le dépistage du cancer du col de l'utérus et les comportements sexuels, notamment l'utilisation de méthodes barrières de contraception.

Carcinomes hépatocellulaires

Des carcinomes hépatocellulaires peuvent être associés à l'utilisation de contraceptifs oraux. Le risque semble augmenter avec la durée de l'utilisation des contraceptifs hormonaux. Cependant, le risque de cancer du foie attribuable à l'utilisation de contraceptifs oraux (incidence excédentaire) est extrêmement faible. Une tumeur du foie doit être prise en considération dans le cadre du diagnostic différentiel en présence d'une douleur intense dans la région abdominale supérieure, d'une hypertrophie du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale chez des femmes prenant des COC.

Appareil cardiovasculaire

Facteurs prédisposant à la coronaropathie

Le tabagisme accroît le risque d'événements cardiovasculaires graves et de mortalité. Ce risque augmente en fonction de l'intensité du tabagisme et avec l'utilisation de contraceptifs oraux, en particulier chez les femmes âgées de plus de 35 ans. Des données probantes appuient la limite d'âge de 35 ans pour l'utilisation de contraceptifs oraux chez les fumeuses. Par conséquent, les fumeuses de plus de 35 ans ne doivent pas utiliser de contraceptifs oraux combinés, y compris GENERESS.

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

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

Hypertension

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

Système endocrinien et métabolisme

Diabète

Les contraceptifs oraux actuels à faible dose ont un impact minime sur le métabolisme du glucose. Les femmes atteintes de diabète ou ayant des antécédents familiaux de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler toute détérioration du métabolisme des

glucides. Les femmes prédisposées au diabète qui peuvent faire l'objet d'une surveillance étroite peuvent recevoir des contraceptifs oraux. Les jeunes femmes dont le diabète est récent, bien maîtrisé et non associé à une hypertension ou à d'autres signes de maladie vasculaire, telle une altération du fond d'œil, doivent faire l'objet d'une surveillance plus fréquente lorsqu'elles utilisent des contraceptifs oraux.

Effets sur les lipides et autres effets métaboliques

Une faible proportion de femmes présenteront des anomalies lipidiques pendant qu'elles prennent des contraceptifs oraux. Les femmes qui présentent une dyslipidémie non maîtrisée doivent utiliser une autre méthode de contraception (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Une hausse du taux des triglycérides plasmatiques peut entraîner une pancréatite et d'autres complications.

Appareil digestif

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

Appareil génito-urinaire

Saignements vaginaux

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

Une métrorragie (saignements imprévus survenant entre les menstruations) ou une microrragie peut survenir chez les femmes qui prennent des COC, surtout au cours des trois premiers mois d'utilisation. Si les saignements persistent ou surviennent après des cycles réguliers, il faut en déterminer la cause, telle qu'une grossesse ou un cancer. Si les causes pathologiques et une grossesse sont exclues, les saignements anormaux peuvent disparaître avec le temps ou en changeant de COC.

Si une patiente n'a pas respecté le calendrier posologique prescrit (omission de prendre un ou plusieurs comprimés actifs ou prise du premier comprimé un jour plus tard que prévu), il faut envisager la possibilité d'une grossesse dès la première période de menstruations manquée, et les mesures diagnostiques appropriées doivent être prises. Si une patiente a respecté le schéma posologique prescrit et que deux périodes de menstruations consécutives sont manquées, il faut exclure la possibilité d'une grossesse.

Certaines femmes peuvent présenter une aménorrhée ou une oligoménorrhée après l'arrêt d'un COC, surtout si ces affections étaient préexistantes.

Fibromes

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

Hématologie

Selon des études épidémiologiques, il existerait un lien entre l'utilisation de COC et un risque accru de thromboses et de thromboembolies artérielles et veineuses, tels l'infarctus du myocarde, la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et les AVC.

Thromboembolie veineuse

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

Une vaste étude prospective de cohortes comparant trois groupes de participantes a montré que la fréquence des diagnostics de TEV varie environ entre 8 et 10 par 10 000 années-femmes chez les utilisatrices de contraceptifs oraux à faible teneur en œstrogène (< 50 µg d'éthinylœstradiol). Selon les plus récentes données, la fréquence des diagnostics de TEV serait d'environ 4,4 par 10 000 années-femmes chez les non-utilisatrices de COC non enceintes et de 20 à 30 par 10 000 années-femmes chez les non-utilisatrices enceintes ou en post-partum.

Dans l'ensemble, le risque de TEV chez les utilisatrices de COC à faible teneur en œstrogène (< 50 µg d'éthinylœstradiol) est de 2 à 3 fois plus élevé que chez les non-utilisatrices non enceintes, mais demeure plus faible que le risque associé à la grossesse et à l'accouchement.

Une TEV se manifestant par une thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou une embolie pulmonaire (EP) peut survenir pendant la prise de tout COC.

Dans de très rares cas, une thrombose a été signalée dans d'autres vaisseaux sanguins (p. ex., dans les veines et les artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes) chez des utilisatrices de COC.

Les symptômes de TVP sont notamment : tuméfaction unilatérale de la jambe ou le long d'une veine de la jambe, douleur ou sensibilité de la jambe parfois ressentie seulement en station debout ou pendant la marche, augmentation de la sensation de chaleur dans la jambe touchée, rougeur ou altération de la couleur de la peau de la jambe.

Les symptômes d'EP sont, notamment, l'apparition soudaine et inexplicable d'un essoufflement ou d'une respiration rapide, une toux soudaine avec expectoration possible de sang, une douleur thoracique vive pouvant être aggravée par l'inspiration profonde, un sentiment d'anxiété, des vertiges ou des étourdissements intenses et des battements de cœur rapides ou irréguliers. Certains de ces symptômes (p. ex., essoufflement et toux) sont non spécifiques et pourraient être pris à tort pour des troubles plus courants ou moins graves (p. ex., infections des voies respiratoires).

Thromboembolie artérielle

Le risque de thromboembolie artérielle (TEA) chez les utilisatrices de contraceptifs oraux renfermant < 50 µg d'éthinylœstradiol varie de 1 à 3 cas par 10 000 années-femmes. Les TEA peuvent inclure l'AVC, l'occlusion vasculaire ou l'infarctus du myocarde. Les symptômes

d'accident vasculaire cérébral sont notamment : engourdissement soudain ou faiblesse soudaine du visage, d'un bras ou d'une jambe, surtout du même côté du corps; confusion soudaine ou trouble soudain de l'élocution ou de la compréhension; trouble de la vue unilatéral ou bilatéral soudain; trouble soudain de la démarche; étourdissements soudains ou perte soudaine de l'équilibre ou de la coordination; maux de tête soudains, graves ou prolongés sans cause connue; perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise d'épilepsie. Les autres signes d'occlusion vasculaire sont, notamment, l'apparition soudaine d'une douleur, d'une enflure ou d'un léger bleuissement d'un membre et un abdomen aigu.

Les symptômes d'infarctus du myocarde sont notamment : douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation de constriction ou de plénitude du thorax, du bras ou sous le corps du sternum; douleur irradiant au dos, à la mâchoire, à la gorge, au bras ou à l'estomac; sensation de plénitude, d'indigestion ou d'étouffement; transpiration, nausées, vomissements ou étourdissements; faiblesse, anxiété ou essoufflement extrême; battements de cœur rapides ou irréguliers.

Les thromboembolies artérielles peuvent être mortelles.

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

Les autres facteurs de risque généraux de thromboembolie veineuse ou artérielle comprennent, entre autres, l'âge, l'obésité grave (indice de masse corporelle $> 30 \text{ kg/m}^2$), les antécédents personnels de TEV ou de TEA, les antécédents familiaux de TEV/TEA (la survenue d'un cas chez un proche parent à un âge relativement jeune évoque une prédisposition génétique) et le lupus érythémateux disséminé. Si une prédisposition héréditaire ou acquise à la thromboembolie veineuse ou artérielle est soupçonnée, on devrait adresser la patiente à un spécialiste qui l'aidera à décider si elle devrait ou non utiliser un COC. Une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure ou un traumatisme peuvent accroître temporairement le risque de TEV/TEA. Dans ces cas, il est préférable d'interrompre l'utilisation du COC (au moins quatre semaines à l'avance dans le cas d'une intervention chirurgicale non urgente) et de recommencer la prise du COC seulement deux semaines après la fin de l'immobilisation. Par ailleurs, les patientes qui ont des varices ou une jambe dans le plâtre doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Les autres facteurs de risque sont notamment le tabagisme (le risque de TEV/TEA augmente avec l'intensité du tabagisme et l'âge, en particulier chez les femmes âgées de plus de 35 ans), la dyslipoprotéinémie, l'hypertension, la migraine, la cardiopathie valvulaire et la fibrillation auriculaire.

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

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

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

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

Ictère

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

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

Maladie de la vésicule biliaire

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

Nodules hépatiques

Des nodules hépatiques (adénomes et hyperplasie nodulaire focale) ont été rapportés, en particulier dans les cas d'utilisation prolongée de contraceptifs oraux. Bien que ces lésions soient extrêmement rares, elles ont causé des hémorragies intra-abdominales fatales et doivent être prises en considération chez les femmes présentant une masse abdominale, une douleur abdominale aiguë ou des signes d'hémorragie intra-abdominale.

Système immunitaire

Œdème angioneurotique

Les œstrogènes exogènes peuvent causer ou exacerber les symptômes d'un œdème angioneurotique, surtout chez les femmes atteintes d'œdème angioneurotique héréditaire.

Système nerveux

Migraines et céphalées

L'apparition ou l'exacerbation de migraines ou l'apparition de céphalées inhabituelles, récurrentes, persistantes ou intenses, imposent l'arrêt de l'utilisation des contraceptifs hormonaux et l'évaluation des causes. Le risque d'AVC peut être plus élevé chez les utilisatrices de contraceptifs oraux souffrant de migraines (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Yeux

Atteinte oculaire

Les femmes enceintes ou celles qui prennent des contraceptifs oraux présentent un risque d'œdème cornéen pouvant causer des troubles visuels et modifier la tolérance au port de lentilles cornéennes, surtout celles de type rigide. Les lentilles souples ne posent habituellement pas de difficulté. Il peut être préférable de cesser temporairement ou définitivement de porter des lentilles en présence d'altérations de la vue ou d'une diminution de la tolérance aux lentilles cornéennes.

Lésions oculaires

Des cas de thrombose des vaisseaux réiniens pouvant entraîner une perte partielle ou totale de la vue ont été rapportés chez des femmes utilisant des COC. En présence de signes ou de symptômes tels qu'une altération de la vue, une perte partielle ou totale inexplicquée de la vue, la survenue d'une exophtalmie ou d'une diplopie, un œdème papillaire ou des lésions vasculaires réiniennes, il y a lieu de cesser l'utilisation de GENERESS et chercher immédiatement la cause du trouble.

Considérations périopératoires

Le risque de complications thromboemboliques après une intervention chirurgicale majeure est accru chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Dans la mesure du possible, la patiente doit cesser la prise du contraceptif oral et adopter une autre méthode de contraception au moins un mois avant une intervention chirurgicale **MAJEURE** non urgente. Après sa sortie de l'hôpital, la patiente doit attendre sa première menstruation avant de recommencer à prendre le contraceptif oral.

Santé mentale

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

Fonction rénale

Rétention aqueuse

Les contraceptifs hormonaux peuvent causer une certaine rétention aqueuse. La prudence et une étroite surveillance s'imposent lorsque des contraceptifs oraux sont prescrits à des femmes présentant un état qui pourrait être aggravé en présence de rétention aqueuse.

Fonction sexuelle et reproduction

Retour à la fécondité

Après avoir cessé la prise de contraceptifs oraux, les femmes devraient attendre d'avoir au moins une première menstruation normale avant d'envisager une grossesse, afin que l'âge gestationnel puisse être déterminé. Dans l'intervalle, elles doivent utiliser une autre méthode de contraception.

Aménorrhée

Certaines femmes peuvent ne pas présenter de saignement de retrait pendant la période sans comprimé ou avec prise de comprimé inactif. Si la femme a pris le COC conformément aux directives, il est peu probable qu'elle soit enceinte. Cependant, si le COC n'a pas été pris selon les directives avant la première absence du saignement de retrait ou si le saignement de retrait n'est pas survenu deux mois de suite, il faut écarter la possibilité d'une grossesse avant de poursuivre l'utilisation du COC.

Les femmes qui ont des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou d'irrégularité des cycles menstruels peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou de présenter une aménorrhée après la fin d'un traitement œstroprogestatif.

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

Réduction de l'efficacité

L'efficacité de GENERESS peut être réduite en cas de non-observance thérapeutique (oubli de comprimés), de troubles gastro-intestinaux ou d'utilisation concomitante de certains médicaments (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Peau

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

Populations particulières

Femmes enceintes

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre de contraceptifs oraux. La prise de GENERESS doit être interrompue si une grossesse survient pendant le traitement. Cependant, aucune donnée probante n'indique que l'œstrogène et le progestatif contenus dans le contraceptif oral nuiront au développement de l'enfant si une grossesse accidentelle survenait pendant la prise du médicament.

Les femmes qui n'allaitent pas peuvent recommencer à prendre le COC au plus tôt quatre semaines après l'accouchement.

Femmes qui allaitent

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

Les femmes qui allaitent devraient être avisées de ne pas utiliser de contraceptifs oraux, si cela est possible, et d'adopter d'autres méthodes de contraception jusqu'au sevrage complet du nourrisson. Aucune étude en bonne et due forme n'a été menée avec GENERESS chez des femmes qui allaitaient.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de GENERESS ont été établies chez les femmes âgées de 18 à 46 ans. L'utilisation de ce produit avant la ménarche n'est pas indiquée.

Personnes âgées

GENERESS n'a pas été évalué chez les femmes ménopausées et il n'est pas indiqué dans cette population.

Indice de masse corporelle (IMC)

L'innocuité et l'efficacité de GENERESS n'ont pas été évaluées chez les femmes qui ont un $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$.

Surveillance et analyses de laboratoire

Examen physique et suivi

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

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

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

Les effets indésirables graves suivants ont aussi été rapportés chez des patientes utilisant GENERESS :

- dépression
- lithiases biliaires/cholécystite aiguë
- angine de poitrine
- hypertension
- céphalées
- thrombose veineuse profonde

Dans l'étude de phase 3 sur GENERESS, les effets indésirables le plus souvent observés et ayant conduit à l'abandon de l'étude étaient ceux généralement associés aux COC, y compris nausées (17 sujets, 1,0 %), prise de poids (14 sujets, 0,8 %), acné (13 sujets, 0,8 %), métrorragie (12 sujets, 0,7 %), altération de l'humeur (6 sujets, 0,4 %) et hypertension (6 sujets, 0,4 %).

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

Des nausées et des vomissements, habituellement les effets indésirables les plus fréquents liés aux contraceptifs oraux, surviennent à une fréquence d'environ 10 % ou moins au cours du premier cycle.

Affections hématologiques et du système lymphatique : syndrome hémolytique et urémique

Affections de l'oreille et du labyrinthe : troubles auditifs, perte de l'ouïe liée à une otospongiose^a

Affections oculaires : cataractes, accentuation de la courbure de la cornée, intolérance aux lentilles cornéennes, thrombose rétinienne

Affections gastro-intestinales : douleur abdominale, maladie de Crohn^a, diarrhée, symptômes gastro-intestinaux (p. ex., crampes et ballonnements intestinaux), pancréatite, colite ulcéreuse^a

Troubles généraux : œdème

Affections hépato-biliaires : ictère cholestatique, formation de calculs biliaires^a, anomalies de la fonction hépatique^a

Affections du système immunitaire : hypersensibilité

Infections et infestations : rhinite, candidose vaginale, vaginite

Investigations : modification du poids (gain ou perte), réduction de la tolérance aux glucides

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

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : lupus érythémateux disséminé^a

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et les polypes) : augmentation du volume des léiomyomes utérins

Affections du système nerveux : chorée, étourdissements, céphalées, migraines, névrite optique, chorée de Sydenham^a

Affections psychiatriques : modifications de la libido, dépression nerveuse, nervosité

Affections du rein et des voies urinaires : syndrome rappelant une cystite, altération de la fonction rénale

Affections des organes de la reproduction et du sein : aménorrhée pendant et après le traitement, métrorragie, modifications mammaires (p. ex., sensibilité, gonflement et sécrétion), modification du flux menstruel, dysménorrhée, hyperplasie endocervicale, diminution possible de la lactation si le traitement commence immédiatement après l'accouchement, syndrome ressemblant au syndrome prémenstruel, microrragie, stérilité temporaire après l'arrêt du traitement, écoulement vaginal

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

Affections vasculaires : hypertension^a, phénomène de Raynaud

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

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui sont observés ne reflètent pas nécessairement ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des réactions indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Une étude clinique multicentrique de phase 3 a évalué l'innocuité et l'efficacité de GENERESS pour prévenir une grossesse. Il s'agissait d'une étude multicentrique, non comparative et ouverte avec un traitement d'une durée de douze mois (treize cycles de 28 jours). Au total, 1 677 femmes âgées de 18 à 46 ans ont été admises à l'étude et ont reçu au moins une dose de GENERESS.

Le tableau 1 ci-dessous présente un sommaire des effets indésirables survenus pendant le traitement le plus souvent rapportés (c.-à-d. par au moins 1 % des sujets) et l'incidence des effets indésirables survenus pendant le traitement par système organique.

Tableau 1 : Étude ouverte de phase 3 sur l'efficacité et l'innocuité : effets indésirables survenus pendant le traitement le plus souvent rapportés (par \geq 1 % des sujets) (population traitée entière, N = 1 677)

Systeme organique	Effet indésirable (terme privilégié)	Nombre (%) de sujets
Affections gastro-intestinales	Nausées	102 (6,1 %)
	Vomissements	46 (2,7 %)
	Diarrhée	34 (2,0 %)
	Gastro-entérite virale	34 (2,0 %)
	Douleur abdominale	26 (1,6 %)
	Mal de dents	18 (1,1 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	22 (1,3 %)
Infections et infestations	Bronchite	46 (2,7 %)

**Tableau 1 : Étude ouverte de phase 3 sur l'efficacité et l'innocuité :
effets indésirables survenus pendant le traitement le plus souvent rapportés
(par ≥ 1 % des sujets) (population traitée entière, N = 1 677)**

Système organique	Effet indésirable (terme privilégié)	Nombre (%) de sujets
	Infection fongique	35 (2,1 %)
	Herpès	21 (1,3 %)
Investigations	Résultat anormal d'une épreuve de laboratoire	48 (2,9 %)
	Prise de poids	38 (2,3 %)
	Résultat anormal du frottis cervical	36 (2,1 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Dorsalgie	25 (1,5 %)
Affections du système nerveux	Céphalées	80 (4,8 %)
	Migraine	25 (1,5 %)
	Étourdissements	19 (1,1 %)
Affections psychiatriques	Anxiété	36 (2,1 %)
	Dépression	26 (1,6 %)
	Insomnie	17 (1,0 %)
	Sautes d'humeur	17 (1,0 %)
Affections du rein et des voies urinaires	Infection des voies urinaires	80 (4,8 %)
Affections des organes de la reproduction et du sein	Dysménorrhée	66 (3,9 %)
	Vaginite bactérienne	58 (3,5 %)
	Mycose vulvo-vaginale	52 (3,1 %)

**Tableau 1 : Étude ouverte de phase 3 sur l'efficacité et l'innocuité :
effets indésirables survenus pendant le traitement le plus souvent rapportés
(par ≥ 1 % des sujets) (population traitée entière, N = 1 677)**

Système organique	Effet indésirable (terme privilégié)	Nombre (%) de sujets
	Sensibilité des seins	29 (1,7 %)
	Dysplasie cervicale	21 (1,3 %)
	Métrorragie	19 (1,1 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Infection des voies respiratoires supérieures	122 (7,3 %)
	Rhinopharyngite	121 (7,2 %)
	Sinusite	91 (5,4 %)
	Grippe	32 (1,9 %)
	Pharyngite streptococcique	26 (1,6 %)
	Douleur pharyngolaryngée	26 (1,6 %)
	Toux	22 (1,3 %)
	Congestion sinusale	19 (1,1 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	54 (3,2 %)
Affections vasculaires	Hypertension	19 (1,1 %)

Remarque : Un sujet présentant plus d'une fois un EI n'est compté qu'une seule fois dans la catégorie d'EI ou dans un système organique ciblé. On considère qu'un EI est survenu pendant le traitement lorsque la date d'apparition correspond au jour 1 (première dose) ou aux jours suivants du traitement.

Effets indésirables moins fréquents liés au traitement au cours de l'essai clinique

Les effets indésirables suivants ont été observés à une fréquence inférieure à 1 % et d'au moins 0,1 % dans l'étude clinique de phase 3 :

Affections cardiaques : tachycardie, angine de poitrine.

Affections oculaires : vision brouillée.

Affections gastro-intestinales : gonflement abdominal, constipation, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, douleur dans la partie inférieure de l'abdomen, gastrite.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : irritabilité, œdème périphérique, frissons.

Affections hépato-biliaires : lithiases biliaires.

Affections du système immunitaire : hypersensibilité.

Infections et infestations : candidose.

Investigations : élévation de la tension artérielle, élévation du taux d'alanine aminotransférase, élévation du taux de phosphatase alcaline, élévation du taux de gamma-glutamyltransférase.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : augmentation de l'appétit, rétention aqueuse, hypertriglycémie.

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

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés : léiomyomes utérins.

Affections du système nerveux : céphalée due à la sinusite, hypoesthésie, paresthésie, somnolence, céphalée de tension, dysgueusie, sensation de brûlure, léthargie.

Affections psychiatriques : baisse de la libido, altération de l'humeur, labilité émotionnelle, pleurs, tendance à pleurer, rêves anormaux, trouble panique.

Affections des organes de la reproduction et du sein : infection vaginale, mastalgie, prurit génital féminin, candidose vaginale, écoulement vaginal, masse au sein, syndrome prémenstruel, ménorragie, kyste ovarien, hypertrophie mammaire, menstruations irrégulières, éruption cutanée génitale, odeurs vaginales, sécheresse vulvo-vaginale, douleur au mamelon, hémorragie vaginale, douleur aux annexes de l'utérus, vulvo-vaginite atrophique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : congestion nasale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, dermatite, sueurs nocturnes, chloasma, hypotrichose, éruption cutanée généralisée.

Interventions chirurgicales et médicales : cholécystectomie.

Affections vasculaires : bouffées vasomotrices.

Effets indésirables observés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables rapportés après la commercialisation de GENERESS sont énumérés ci-dessous par système organique. Le lien de causalité entre la prise de GENERESS et ces événements, observés après la commercialisation du produit, n'a pas été établi. Les effets indésirables le plus souvent rapportés figurent en caractères gras.

Affections cardiaques : **palpitations**.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : troubles auditifs.

Affections oculaires : vision brouillée, pupilles inégales, troubles visuels.

Affections gastro-intestinales : **nausées, gonflement abdominal**, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, gêne abdominale, constipation, dyspepsie, flatulences, reflux gastro-œsophagien pathologique, stomatite, selles fréquentes, enflure de la langue, troubles dentaires, douleur dans la partie inférieure de l'abdomen, dysphagie, éructation, œdème buccal.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : **inefficacité du médicament**, fatigue, malaise, douleur, irritabilité, pleurs, inefficacité du médicament pour une indication non approuvée, asthénie, douleur thoracique, aggravation de l'affection, douleur thoracique non cardiaque, faim, œdème périphérique, pyrexie.

Infections et infestations : infection fongique, rhinopharyngite, pharyngite streptococcique.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : erreur dans l'administration du médicament, calendrier posologique inapproprié, erreur de médication, omission de doses, mauvaise technique dans le processus d'utilisation du médicament, exposition accidentelle d'un enfant au médicament, durée inadéquate du traitement pharmacologique, mauvaise voie d'administration du médicament, chute, lacération, lésion à un membre, administration d'une dose erronée.

Investigations : prise de poids, augmentation de la température corporelle, perte de poids, élévation de la glycémie, élévation du taux sérique d'hormone folliculo-stimulante.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : spasmes musculaires, douleur aux extrémités, dorsalgie, sensation de lourdeur, contractions musculaires, douleur au flanc, douleur au cou, douleur thoracique musculosquelettique.

Affections du système nerveux : **céphalées**, étourdissements, hypoesthésie, migraine, accident vasculaire cérébral, dysgeusie, paresthésie, aphasie, parosmie, trouble de l'attention.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales : avortement spontané, grossesse.

Affections psychiatriques : dépression, sautes d'humeur, crise de panique, altération de l'humeur, état confusionnel, anxiété, humeur dépressive.

Affections du rein et des voies urinaires : dysurie, pollakiurie, hématurie.

Affections des organes de la reproduction et du sein : **menstruations irrégulières, métrorragie, retard dans les menstruations, sensibilité mammaire, dysménorrhée**, ménorragie, écoulement vaginal, trouble menstruel, saignements lors des relations sexuelles, hypoménorrhée, polyménorrhée, aménorrhée, oligoménorrhée.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée, embolie pulmonaire, sécheresse de la gorge.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : **acné**, alopecie, éruption cutanée, urticaire, altération de la couleur de la peau, sécheresse de la peau, prurit, hypertrichose, érythème noueux, peau chaude, érythème, prurit généralisé, enflure du visage.

Interventions chirurgicales et médicales : utilisation non conforme à la monographie.

Affections vasculaires : bouffées vasomotrices.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'administration concomitante de contraceptifs oraux avec d'autres médicaments peut entraîner une métrorragie et/ou modifier la réponse à l'un ou l'autre des médicaments (voir les tableaux 2 et 3). La réduction de l'efficacité du contraceptif oral, le cas échéant, est plus susceptible de survenir avec les présentations à faible dose. Il est important de connaître tous les médicaments, sous ordonnance ou en vente libre, que prend la patiente avant de prescrire un contraceptif oral.

Aucune étude en bonne et due forme n'a été effectuée sur les interactions médicament-médicament de GENERESS.

Tableau 2 – Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux (CO)

Classe thérapeutique	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Antiacides		Diminution de l'absorption intestinale des progestatifs	Espacer de 2 heures la prise de ces médicaments
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation entéro-hépatique, hyperactivité intestinale	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive
	Rifabutine Rifampicine	Accélération du métabolisme des progestatifs Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes	Utiliser une autre méthode contraceptive
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfonamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomales hépatiques Perturbation de la circulation entéro-hépatique	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des CO et augmenter le risque d'ictère cholestatique	
Anticonvulsivants	Carbamazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Topiramate	Induction des enzymes microsomales hépatiques Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la liaison des progestatifs et de l'éthinylœstradiol à la globuline de fixation des hormones sexuelles (SHBG)	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (50 µg d'éthinylœstradiol), un autre médicament ou une autre méthode contraceptive
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs	Utiliser une autre méthode contraceptive
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Diminution des taux sériques de triglycérides et de cholestérol entraînant une réduction de l'efficacité des CO	Utiliser une autre méthode contraceptive

Tableau 2 – Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux (CO)

Classe thérapeutique	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Inhibiteurs de la protéase du VHC	Bocéprévir Télaprévir	Mécanisme incertain, peut-être attribuable à un effet sur les transporteurs GI, entraînant une diminution de l'aire sous la courbe (ASC) de l'éthinylœstradiol	L'exposition à l'éthinylœstradiol a été réduite lors de la prise concomitante de télaprévir ou de bocéprévir; utiliser des méthodes contraceptives non hormonales d'appoint lorsque les contraceptifs hormonaux sont utilisés en même temps que le télaprévir ou le bocéprévir
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Ritonavir	Induction des enzymes microsomales hépatiques	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode contraceptive
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomales hépatiques	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode contraceptive
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Benzodiazépines Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomales hépatiques	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive ou un contraceptif oral à plus forte dose
Autres médicaments	Antihistaminiques Analgésiques Antimigraineux préparations Phénylbutazone préparations Vitamine E	Réduction signalée de l'efficacité des CO À confirmer	
	Bosentan	Induction des enzymes microsomales hépatiques	Envisager le remplacement du CO par une méthode contraceptive non hormonale ou l'utilisation d'une méthode contraceptive barrière d'appoint

Des études ont évalué l'administration concomitante de plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH/VHC (p. ex., le ritonavir, le télaprévir, le bocéprévir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex., la névirapine) et des contraceptifs oraux hormonaux combinés. Des modifications significatives (augmentations ou diminutions) de la valeur moyenne de l'aire sous la courbe (ASC) de l'œstrogène et du progestatif ont été notées dans certains cas, ce qui pourrait nuire à l'efficacité et à l'innocuité des contraceptifs oraux. Les professionnels de la santé devraient consulter les renseignements approuvés concernant les interactions médicament-médicament de chacun des inhibiteurs de la protéase du VIH/VHC.

Table 3 – Médicaments dont l'action est modifiée par les contraceptifs oraux (CO)

Classe thérapeutique	Médicament	Modification de l'action de l'autre médicament	Mesure proposée
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol et d'acétaldéhyde	Utiliser avec prudence
Agonistes alpha2-adrénergiques	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif	Utiliser avec prudence
Anticoagulants	Tous	Les CO augmentent les facteurs de coagulation et réduisent l'efficacité des anticoagulants. Ils peuvent toutefois en potentialiser l'action chez certaines patientes	Utiliser une autre méthode contraceptive
Anticonvulsivants	Tous	Les œstrogènes peuvent accroître le risque de crises convulsives	Utiliser une autre méthode contraceptive
	Lamotrigine	La diminution du taux de lamotrigine peut occasionner des crises convulsives	Utiliser une autre méthode contraceptive
Antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les CO peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie	Utiliser un œstroprogestatif oral à faible dose ou une autre méthode contraceptive Surveiller la glycémie
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthyldopa	Les œstrogènes favorisent la rétention sodée; les progestatifs n'ont aucun effet	Utiliser des CO à faible dose d'œstrogène ou utiliser une autre méthode contraceptive
	Bêtabloquants	Augmentation de l'effet du médicament (ralentissement du métabolisme)	Ajuster la dose du médicament au besoin Surveiller l'état cardiovasculaire
Antipyrétiques	Acétaminophène	Accélération du métabolisme et de la clairance rénale	Il faudra peut-être augmenter la dose du médicament
	Antipyrine	Perturbation du métabolisme	Réduire la dose du médicament
	AAS	L'AAS peut avoir moins d'effet chez les femmes recevant un traitement de courte durée par un contraceptif oral	Lors d'un traitement de longue durée par l'AAS, il faudra peut-être en augmenter la dose
Acide aminocaproïque		Théoriquement, un état d'hypercoagulabilité pourrait survenir puisque les CO augmentent les facteurs de coagulation	Éviter d'utiliser ces deux médicaments en même temps
Bêtamimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments	Ajuster la dose du médicament au besoin L'arrêt de la prise du CO peut entraîner une activité excessive du médicament

Table 3 – Médicaments dont l'action est modifiée par les contraceptifs oraux (CO)

Classe thérapeutique	Médicament	Modification de l'action de l'autre médicament	Mesure proposée
Caféine		Les CO peuvent amplifier les effets de la caféine, car les CO perturbent le métabolisme hépatique de la caféine	Utiliser avec prudence
Hypocholestérolémias	Clofibrate	Les CO peuvent exercer un effet antagoniste; ils peuvent aussi accélérer le métabolisme du clofibrate	Il faudra peut-être augmenter la dose du clofibrate
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée de la concentration sérique	Il faudra peut-être diminuer la dose
Cyclosporine		Risque d'augmentation de la concentration de cyclosporine et d'hépatotoxicité	Surveiller la fonction hépatique Il faudra peut-être diminuer la dose de cyclosporine
Acide folique		Il a été rapporté que les CO altéraient le métabolisme des folates	La patiente devra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément d'acide folique
Mépidrine		Augmentation possible de l'effet analgésique et dépression du SNC par suite du ralentissement du métabolisme de la mépidrine	Utiliser cette association avec prudence
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments semblables	L'œstrogène potentialise l'effet hyperprolactinémique de ces médicaments	Utiliser d'autres médicaments ou un CO à plus faible dose En présence de galactorrhée ou d'hyperprolactinémie, utiliser une autre méthode contraceptive
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Augmentation de l'effet (accélération du métabolisme)	Utiliser avec prudence
Théophylline	Tous	Diminution de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité	Utiliser avec prudence Surveiller les concentrations de théophylline
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (et d'autres peut-être)	Accroissement des effets indésirables, p. ex., dépression	Utiliser avec prudence
Vitamine B ₁₂		Il a été rapporté que les CO réduisent les concentrations sériques de vitamine B ₁₂	La patiente devra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément de vitamine B12

Interactions médicament-aliment

GENERESS peut être administré avec ou sans aliments. L'administration d'une dose unique de GENERESS (comprimés à croquer) avec des aliments a entraîné une diminution de la concentration maximale de noréthindrone de 47 %, une augmentation du degré d'absorption de la noréthindrone de 10 à 14 % et une diminution de la concentration maximale d'éthinylœstradiol de 39 %, sans diminution de son degré d'absorption.

Interactions médicament-plante médicinale

Les produits à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent entraîner l'induction des enzymes hépatiques (cytochrome P450) et du transporteur p-glycoprotéine ainsi que réduire l'efficacité des contraceptifs stéroïdiens, entraînant aussi, de ce fait, une métrorragie.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

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

Fonction hépatique

Aspartate aminotransférase (AST) sérique – Augmentations variables rapportées
Phosphatase alcaline et gamma-glutamine transférase (GGT) – Augmentations légères

Coagulation

Augmentations minimales de la valeur des paramètres tels que le taux de prothrombine et les taux des facteurs VII, VIII, IX et X

Fonction thyroïdienne

Augmentation de la concentration de la protéine fixant la thyroxine comme l'indiquent la hausse du taux de thyroxine sérique totale et la diminution de la fixation de la T3 aux résines

Lipoprotéines

Possibilité de légères modifications des fractions lipoprotéiniques du cholestérol, mais leur importance clinique n'a pas été démontrée

Gonadotropines

Inhibition des taux de LH et de FSH par les contraceptifs oraux; attendre 2 semaines après l'arrêt des contraceptifs oraux avant de faire les dosages

Tolérance au glucose

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

Histologie et cytologie

Aviser les anatomopathologistes que la patiente prend des contraceptifs oraux lors des demandes d'examen de tissus prélevés chirurgicalement ou de frottis cervicaux (test Pap)

Interactions médicament-mode de vie

Aucune étude n'a été effectuée concernant les effets de GENERESS sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner une machine.

Avantages non contraceptifs des contraceptifs oraux

Plusieurs avantages en plus de la contraception ont été rapportés :

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Pour obtenir une efficacité contraceptive maximale, GENERESS doit être pris exactement comme il est indiqué. **IL FAUT MÂCHER ET AVALER UN COMPRIMÉ SANS EAU À LA MÊME HEURE TOUS LES JOURS.** Les comprimés doivent être pris dans l'ordre figurant sur la plaquette alvéolée. Les comprimés ne doivent pas être omis ou pris à un intervalle surpassant 24 heures. Les comprimés GENERESS peuvent être pris sans tenir compte des repas.

Dose oubliée

La possibilité d'une croissance folliculaire et d'une ovulation et le risque d'une grossesse augmentent avec le nombre de jours consécutifs où la patiente a omis de prendre un comprimé

vert pâle (actif). L'oubli d'un ou plusieurs comprimés bruns ne diminue pas l'efficacité contraceptive si la patiente recommence à prendre les comprimés actifs vert pâle au jour prévu. Un retard dans la prise des comprimés actifs peut entraîner une réduction de l'effet contraceptif.

Le fait d'oublier de prendre des comprimés peut causer une microrragie ou un saignement léger même si la patiente prend une double dose par la suite. Une métrorragie qui survient après l'omission de comprimés vert pâle est généralement transitoire et sans conséquence. Des nausées peuvent aussi survenir les jours où la patiente prend une double dose pour compenser un oubli.

Il faut aviser la patiente d'utiliser le tableau suivant lorsqu'elle oublie de prendre un ou plusieurs comprimés contraceptifs et lui dire de consulter les directives s'appliquant au nombre de comprimés oubliés dans la colonne correspondant au jour où elle a commencé son traitement.

Traitement commençant le dimanche	Traitement commençant le premier jour du cycle
Oubli d'un comprimé vert pâle	Oubli d'un comprimé vert pâle
Prenez-le dès que vous constatez l'oubli, et prenez le comprimé suivant au moment habituel. Cela peut signifier que vous prendrez deux comprimés le même jour.	
Oubli de 2 comprimés vert pâle consécutifs au cours des semaines 1 ou 2	Oubli de 2 comprimés vert pâle consécutifs au cours des semaines 1 ou 2
<ol style="list-style-type: none"> 1. Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli, et deux comprimés le lendemain. 2. Puis, prenez un comprimé par jour jusqu'à ce que vous finissiez le distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception d'appoint (méthode barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours qui suivent l'oubli. 	
Oubli de deux comprimés vert pâle consécutifs au cours des semaines 3 ou 4	Oubli de deux comprimés vert pâle consécutifs au cours des semaines 3 ou 4
<ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste des comprimés et commencez à prendre les comprimés du nouveau distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception d'appoint (méthode barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours qui suivent l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste des comprimés et commencez à prendre les comprimés du nouveau distributeur ce jour-là. 2. Utilisez une méthode de contraception d'appoint (méthode barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours qui suivent l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là.
Si vous n'avez pas de menstruations deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.	

Traitement commençant le dimanche	Traitement commençant le premier jour du cycle
Oubli d'au moins 3 comprimés vert pâle consécutifs à n'importe quel moment du cycle	Oubli d'au moins 3 comprimés vert pâle consécutifs à n'importe quel moment du cycle
<ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste des comprimés et commencez à prendre les comprimés du nouveau distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception d'appoint (méthode barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours qui suivent l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste des comprimés et commencez à prendre les comprimés du nouveau distributeur ce jour-là. 2. Utilisez une méthode de contraception d'appoint (méthode barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours qui suivent l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là.
Si vous n'avez pas de menstruations deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.	

Pendant la quatrième semaine, si la patiente oublie de prendre certains des quatre comprimés bruns, qui ne contiennent pas d'hormones, elle doit jeter de façon sécuritaire le ou les comprimés oubliés. Elle doit ensuite continuer à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que le distributeur soit vide. Elle n'a pas besoin d'utiliser une méthode de contraception d'appoint.

Recommandations en cas de vomissements ou de diarrhée : En cas de vomissements ou de diarrhée graves, il se peut que le médicament ne soit pas complètement absorbé. Aussi, d'autres méthodes de contraception doivent être utilisées. Si la patiente a des vomissements ou de la diarrhée dans les 3 à 4 heures suivant la prise d'un comprimé vert pâle, cette situation peut être considérée comme étant équivalent à l'omission d'un comprimé.

Administration

Il faut aviser la patiente de commencer à prendre GENERESS au jour 1 de son cycle menstruel (soit le premier jour du saignement menstruel). La patiente doit prendre un comprimé vert pâle quotidiennement pendant 24 jours consécutifs, puis un comprimé brun par jour les quatre jours suivants. La patiente doit utiliser une méthode contraceptive d'appoint non hormonale pendant les sept premiers jours si elle commence à prendre GENERESS un autre jour que le premier jour de son cycle menstruel.

Chez les femmes qui ont accouché et qui n'allaitent pas ou chez celles ayant subi un avortement au second trimestre, GENERESS peut être pris au plus tôt quatre semaines après l'accouchement. Il faut recommander l'utilisation d'une méthode contraceptive d'appoint non hormonale pendant les sept premiers jours. Il faut prendre en considération le risque accru de thromboembolie pendant le post-partum chez les patientes qui commencent à prendre un contraceptif oral combiné (COC)

pendant cette période. La possibilité d'une ovulation et d'une conception avant le début d'un traitement par COC doit également être envisagée.

Si une patiente substitue un COC à une méthode de contraception hormonale combinée comme :

- un autre comprimé
 - un anneau vaginal
 - un timbre transdermique
- Il faut lui demander de prendre le premier comprimé vert pâle le jour où elle amorcerait un nouveau cycle avec sa méthode de contraception antérieure (jour 1).
 - Si la patiente utilisait jusque-là un anneau vaginal ou un timbre transdermique, elle doit commencer à prendre GENERESS le jour où elle aurait dû insérer un autre anneau ou appliquer un autre timbre.
 - On doit aviser la patiente d'utiliser une méthode contraceptive d'appoint non hormonale, comme un condom et un spermicide, pendant les sept premiers jours.

Si la patiente substitue un COC à une méthode à base de progestatif uniquement comme :

- un comprimé à base de progestatif uniquement
 - un implant
 - un dispositif intra-utérin
 - une injection
- Il faut l'aviser de prendre le premier comprimé vert pâle le jour où elle aurait dû prendre le prochain comprimé à base de progestatif uniquement, le jour du retrait de l'implant ou du dispositif intra-utérin ou le jour où elle aurait dû recevoir sa prochaine injection.
 - On doit aviser la patiente d'utiliser une méthode contraceptive d'appoint non hormonale, comme un condom et un spermicide, pendant les sept premiers jours.

SURDOSAGE

On n'a rapporté aucun cas d'effets indésirables graves associés à un surdosage avec un contraceptif oral, y compris l'ingestion d'un contraceptif oral par un enfant. Le surdosage peut causer des nausées, et un saignement de retrait chez les femmes.

Les quatre comprimés sans hormone bruns contiennent du fumarate de fer. Une trop grande quantité de fumarate de fer peut causer des effets néfastes graves chez un enfant. Il faut s'assurer d'entreposer et de jeter les comprimés actifs et les comprimés non hormonaux de façon sécuritaire.

Pour la prise en charge d'un cas soupçonné de surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les COC diminuent le risque de grossesse principalement en inhibant l'ovulation. Parmi les autres modes d'action possibles, on compte des modifications de la glaire cervicale empêchant la pénétration des spermatozoïdes et des modifications de l'endomètre réduisant la possibilité de nidation.

Pharmacodynamie

Aucune étude n'a porté sur la pharmacodynamie de GENERESS.

Pharmacocinétique

Absorption

La noréthindrone et l'éthinylœstradiol sont absorbés après l'administration de GENERESS (0,8 mg de noréthindrone et 0,025 mg d'éthinylœstradiol), et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les deux heures qui suivent (voir le [tableau 4](#)). La noréthindrone et l'éthinylœstradiol subissent un métabolisme de premier passage après l'administration orale, et leur biodisponibilité est d'environ 64 % et 43 %, respectivement.

Le [tableau 4](#) présente les paramètres pharmacocinétiques de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol dans le plasma après l'administration d'une dose unique et de doses multiples de GENERESS (0,8 mg de noréthindrone et 0,025 mg d'éthinylœstradiol) à 17 femmes volontaires en bonne santé.

Après l'administration de doses multiples de GENERESS (0,8 mg de noréthindrone et 0,025 mg d'éthinylœstradiol), les concentrations moyennes maximales de noréthindrone et d'éthinylœstradiol ont augmenté de 126 % et de 113 %, respectivement, comparativement à l'administration d'une dose unique. L'exposition (valeurs de l'ASC) moyenne à la noréthindrone et à l'éthinylœstradiol a augmenté de 239 % et de 155 %, respectivement, comparativement à celle observée après l'administration d'une dose unique de GENERESS (0,8 mg de noréthindrone et 0,025 mg d'éthinylœstradiol).

Les concentrations moyennes de la globuline de fixation des hormones sexuelles ont augmenté de 170 % par rapport aux valeurs initiales (40,0 pg/mL; CV = 65 %) pour atteindre 108 pg/mL (CV = 45 %) à l'état d'équilibre.

Tableau 4 – Valeurs des paramètres pharmacocinétiques suivant l’administration d’une dose unique ou de doses multiples de GENERESS (0,8 mg de noréthindrone et 0,025 mg d’éthinylœstradiol)

Schéma posologique	Paramètres arithmétiques moyens (% CV)				
	Substance	C _{max}	t _{max}	ASC _{0-24 h}	t _{1/2} *
Jour 1 (dose unique) N = 17	NE	9 840 (36)	1,4 (49)	41 680 (47)	
	EE	147 (25)	1,2 (27)	903 (18)	
Jour 24 (doses multiples) N = 17	NE	22 200 (30)	1,6 (76)	141 200 (32)	10,8
	EE	168 (25)	1,2 (35)	1 400 (32)	17,1

* La moyenne harmonique est présentée pour la t_{1/2}, EE = éthinylœstradiol; NE = noréthindrone
 % CV = coefficient de variation; C_{max} = concentration plasmatique maximale (pg/mL); t_{max} = temps pour atteindre la concentration plasmatique mesurée maximale (h); ASC_{0-24 h} = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps de 0 à 24 h (pg•h/mL); t_{1/2} = demi-vie d’élimination apparente (h)

Effet des aliments

GENERESS (0,8 mg de noréthindrone et 0,025 mg d’éthinylœstradiol) peut être administré avant ou sans aliments. L’administration d’une dose unique de GENERESS (0,8 mg de noréthindrone et de 0,025 mg d’éthinylœstradiol) avec des aliments a entraîné une diminution de la concentration maximale de noréthindrone de 47 %, une augmentation du degré d’absorption de noréthindrone de 10 à 14 % et une diminution de la concentration maximale d’éthinylœstradiol de 39 %, sans diminution de son degré d’absorption.

Distribution

Les volumes de distribution de la noréthindrone et de l’éthinylœstradiol varient de 2 à 4 L/kg. La fixation des deux stéroïdes aux protéines plasmatiques est importante (> 95 %); la noréthindrone se lie à l’albumine et à la SHBG, alors que l’éthinylœstradiol se lie seulement à l’albumine. Même si l’éthinylœstradiol ne se lie pas à la SHBG, il induit la synthèse de la SHBG, ce qui peut par la suite modifier le volume de distribution de la noréthindrone au fil du temps.

Métabolisme

La noréthindrone subit une biotransformation importante, principalement par une réduction, suivie d’une sulfoconjugaison et d’une glucuronidation. La majorité des métabolites circulants est constituée de sulfoconjugués, alors que la majorité des métabolites urinaires est constituée de glucuroconjugués. Une faible partie de la noréthindrone est métabolisée en éthinylœstradiol et, par conséquent, l’exposition à l’éthinylœstradiol après l’administration de 1 mg d’acétate de noréthindrone est équivalente à celle observée après l’administration orale de 2,8 µg

d'éthinylœstradiol; par conséquent, 0,8 mg de noréthindrone serait équivalent à l'administration orale de 2,6 µg d'éthinylœstradiol.

L'éthinylœstradiol subit aussi une biotransformation importante par oxydation et par sulfoconjugaison et glucuronidation. Les sulfoconjugués sont les principaux métabolites circulants de l'éthinylœstradiol et les glucuronoconjugués prédominent dans l'urine. Le principal métabolite oxydatif est le 2-hydroxy éthinylœstradiol, formé par l'isoenzyme CYP3A4. Une fraction du métabolisme de premier passage de l'éthinylœstradiol surviendrait dans la muqueuse gastro-intestinale. Le métabolisme de l'éthinylœstradiol peut aussi suivre un cycle entérohépatique.

Excrétion

La noréthindrone et l'éthinylœstradiol sont excrétés dans l'urine et dans les fèces, principalement sous forme de métabolites. Les valeurs de la clairance plasmatique de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol sont similaires (environ 0,4 L/h/kg). Les demi-vies d'élimination de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol après l'administration des comprimés contenant 0,8 mg de noréthindrone et 0,025 mg d'éthinylœstradiol sont d'environ 11 heures et 17 heures, respectivement.

Populations et situations particulières

Insuffisance hépatique : Aucune étude n'a évalué l'effet d'une maladie hépatique sur le devenir de GENERESS. Cependant, le métabolisme des hormones stéroïdiennes peut être inadéquat chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique. En cas de perturbations aiguës ou chroniques de la fonction hépatique, il peut s'avérer nécessaire de cesser de prendre le COC jusqu'à la normalisation des marqueurs de la fonction hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**).

Insuffisance rénale : Les paramètres pharmacocinétiques de GENERESS n'ont pas été évalués chez les sujets présentant une insuffisance rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température de 20 à 25 °C (68 à 77 °F).

Garder le produit hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

GENERESS est offert en plaquettes alvéolées.

Chaque plaquette alvéolée (28 comprimés) contient ce qui suit (dans l'ordre) :

- 24 comprimés vert pâle et ronds (actifs) portant l'inscription « WC » d'un côté et « 483 » de l'autre et contenant chacun 0,8 mg de noréthindrone et 0,025 mg d'éthinylœstradiol.

Chaque comprimé vert pâle contient les excipients suivants : lactose monohydraté, povidone, vitamine E, mannitol, cellulose microcristalline, laque d'aluminium FD&C jaune no 6, laque d'aluminium FD&C bleu no 1, D&C jaune no 10, saveur de menthe verte, glycolate d'amidon sodique, sucralose et stéarate de magnésium.

- 4 comprimés bruns et ronds (sans hormone) portant l'inscription « WC » d'un côté et « 624 » de l'autre et contenant 75 mg de fumarate de fer (l'équivalent de 25 mg de fer élémentaire).

Chaque comprimé brun (sans hormone) contient les ingrédients suivants : fumarate de fer, mannitol, povidone, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, sucralose et saveur de menthe verte.

Aucun bienfait thérapeutique n'a été établi pour le fumarate de fer contenu dans les comprimés à croquer sans hormone.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

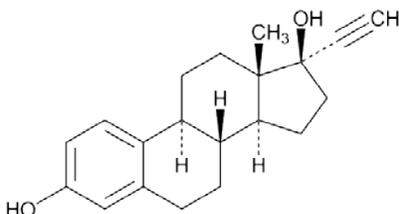
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : **éthinyloestradiol**

Nom chimique : 19-norprégna-1,3,5(10)-triène-20-yne-3,17-diol,(17 α)-

Formule moléculaire et poids moléculaire : C₂₀H₂₄O₂, et 296,40

Formule développée :



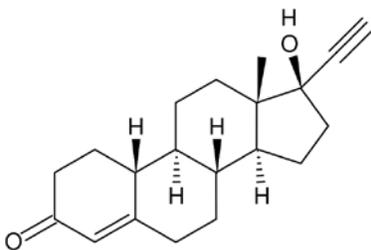
Propriétés physicochimiques : poudre cristalline inodore blanche ou blanc crème. Pratiquement insoluble dans l'eau; soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther, les huiles végétales et les solutions d'hydroxydes alcalins stabilisés. L'éthinyloestradiol est synthétisé à partir de stérols végétaux, qui peuvent inclure le soya. Le soya n'est pas présent dans le produit médicamenteux final.

Dénomination commune : **noréthindrone**

Nom chimique : 17-hydroxy-19-nor-17 α -prégn-4-en-20-yn-3-one

Formule moléculaire et poids moléculaire : C₂₀H₂₆O₂, et 298,42

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : poudre cristalline inodore blanche ou blanc crème ayant un point de fusion entre 202 °C et de 208 °C. Stable dans l'air; pratiquement insoluble dans l'eau; soluble dans le chloroforme et le dioxane; faiblement soluble dans l'alcool et légèrement soluble dans l'éther.

ESSAIS CLINIQUES

Renseignements généraux

Le tableau ci-dessous présente les taux de grossesse rapportés pour différentes méthodes de contraception et en l'absence de contraception. Les taux rapportés représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes en une année.

Tableau 5 – Grossesses rapportées par 100 femmes par année

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

Données démographiques et plan de l'essai

Un essai clinique multicentrique de phase 3 d'un an (treize cycles de 28 jours) et mené en mode ouvert auprès de 1 677 femmes âgées de 18 à 46 ans a évalué l'innocuité et l'efficacité de GENERESS. L'origine ethnique des 1 570 sujets traités et évaluables pour l'efficacité était la suivante : caucasienne (72,0 %), afro-américaine (13,0 %), hispanique (11,2 %) et asiatique (1,8 %). Le poids corporel des sujets variait entre 33,6 et 110,5 kilogrammes (kg), le poids moyen étant de 67,6 kg. Les femmes ayant un IMC supérieur à 35 kg/m² ont été exclues de l'étude. Parmi les femmes traitées, 16,2 % ont été perdues de vue au cours du suivi, 8,9 % ont abandonné l'essai en retirant leur consentement et 8,5 % ont cessé le traitement en raison d'un effet indésirable.

Tableau 6 : Étude ouverte de phase 3 sur l'efficacité et l'innocuité (PR-00207) : caractéristiques démographiques et initiales (population en IDTM)

Paramètre	n = 1 570
Âge (années)	
Moyenne (± É.T.)	28,8 (7,1)
Plage	18, 46
Groupes d'âge, n (%)	
18 à 35 ans	1 251 (79,7)
> 35 ans	319 (20,3)
Origine ethnique, n (%)	
Asiatique	28 (1,8)
Noire	204 (13,0)
Caucasienne	1 131 (72,0)
Hispanique	176 (11,2)
Amérindienne	7 (0,4)
Autres	24 (1,5)
Type d'utilisatrice, n (%)	
Ancienne utilisatrice d'un autre produit	819 (52,2)
	751 (47,8)
Fumeuse actuelle, n (%)	
Inconnu	1 (0,1)
Oui	249 (15,9)
Non	1 320 (84,1)
Taille (pouces)	
Moyenne (± É.T.)	64,6 (2,7)
Plage	48, 73
Poids (kg)	
Moyenne (± É.T.)	67.6 (13.2)
Plage	33.6, 110.5

É.T. = écart type

Résultats de l'essai

L'analyse principale de l'efficacité reposait sur l'indice de Pearl (IP) dans le groupe de femmes âgées de 35 ans ou moins, y compris tous les cycles à risque pendant lesquels aucune autre méthode de contraception n'avait été utilisée. Chez les femmes âgées de 18 à 35 ans de la population en IDTM (n = 1 251, toutes les femmes évaluables), 19 grossesses sont survenues pendant les 12 297 cycles à risque avec GENERESS. L'indice de Pearl était de 2,01. Le taux de grossesse cumulatif était de 2,00 %.

L'indice de Pearl était également calculé pour tous les sujets, sans égard à l'âge, y compris tous les cycles à risque pendant lesquels aucune autre méthode de contraception n'était utilisée. Dans l'ensemble de la population en IDTM (n = 1 570), toutes les femmes comptaient un ou

plusieurs cycles évaluable pour les grossesses. Parmi ces 1 570 sujets, 20 femmes sont devenues enceintes pendant les 15 752 cycles à risque avec GENERESS. L'indice de Pearl était de 1,65. Le taux de grossesse cumulatif était de 1,62 %.

Dans le sous-groupe de femmes âgées de 36 à 46 ans de la population en IDTM (n = 319, toutes les femmes évaluable), une grossesse a été observée pendant les 3 455 cycles de traitement à risque. L'indice de Pearl était de 0,38. Comme une seule femme est devenue enceinte, le taux de grossesse cumulatif n'a pas été établi.

Tableau 7 : Étude ouverte de phase 3 sur l'efficacité et l'innocuité (PR-00207) : sommaire des grossesses – indice de Pearl (population en IDTM, N = 1 570)

	Tous les sujets	Sujets dans le de 18 à 35 ans groupe d'âge	Sujets dans le de 36 à 46 ans groupe d'âge
Nombre de sujets	1 570	1 251	319
Nombre de grossesses	20	19	1
Nombre de cycles de traitement	15 752	12 297	3 455
Indice de Pearl	1,65	2,01	0,38
Intervalles de confiance à 95 % ^b	1 008, 2 548	1 210, 3 135	0 010, 2 095

Remarque : Le jour 1 était la date de la première dose.

a : Seuls les cycles pendant lesquels aucune autre méthode de contraception n'a été utilisée ont été inclus.

b : Les intervalles de confiance ont été calculés à l'aide des intervalles de confiance exacts pour l'estimation de la valeur p suivant la loi binomiale, où $p = (\text{nombre de grossesses} / \text{nombre de cycles})$.

L'étude avait également comme objectif secondaire d'analyser l'incidence des saignements intracycliques et des microrragies. Dans cette étude, les saignements étaient définis par toute journée pendant laquelle un sujet rapportait des saignements de toute intensité, mis à part les saignements légers n'exigeant aucune protection sanitaire. Ce type de saignements était défini comme une microrragie.

Dans l'ensemble, 72,2 % des sujets de cette étude ont présenté des saignements intracycliques ou des microrragies à un moment donné pendant les cycles 2 à 13. L'incidence a diminué au fil de l'étude, passant de 31,3 % au cycle 2 à 22,5 % au cycle 13. Des tendances similaires ont été observées pour les épisodes de saignements seuls et de microrragies seules.

Tableau 8 : Sommaire de l'incidence des saignements intracycliques et des microrragies (population en IDTM, N = 1 570)

Cycle(s)	n/N (%)		
	Saignements intracycliques/microrragies ^a	Microrragies seules ^b	Saignements seuls ^c
Cycles 2 à 13	1 028/1 424 (72,2)	377/1 424 (26,5)	918/1 424 (64,5)
Cycle 1	542/1 462 (37,1)	153/1 462 (10,5)	416/1 462 (28,5)
Cycle 2	436/1 393 (31,3)	94/1 393 (6,7)	360/1 393 (25,8)
Cycle 3	391/1 322 (29,6)	76/1 322 (5,7)	332/1 322 (25,1)
Cycle 4	305/1 243 (24,5)	57/1 243 (4,6)	257/1 243 (20,7)
Cycle 5	319/1 206 (26,5)	56/1 206 (4,6)	270/1 206 (22,4)
Cycle 6	270/1 162 (23,2)	48/1 162 (4,1)	229/1 162 (19,7)
Cycle 7	266/1 134 (23,5)	40/1 134 (3,5)	228/1 134 (20,1)
Cycle 8	232/1 097 (21,1)	32/1 097 (2,9)	202/1 097 (18,4)
Cycle 9	255/1 062 (24,0)	43/1 062 (4,0)	214/1 062 (20,2)
Cycle 10	218/1 031 (21,1)	36/1 031 (3,5)	185/1 031 (17,9)
Cycle 11	242/1 021 (23,7)	29/1 021 (2,8)	214/1 021 (21,0)
Cycle 12	220/986 (22,3)	41/986 (4,2)	184/986 (18,7)
Cycle 13	217/964 (22,5)	36/964 (3,7)	186/964 (19,3)

Remarque : Seuls les cycles évaluable pour les saignements sont inclus dans l'analyse.

a : Saignements intracycliques/microrragies = patientes ayant présenté des cycles avec saignements et microrragies.

b : Microrragies seules = patientes ayant présenté des cycles avec un ou plusieurs jours de microrragies.

c : Saignements seuls = patientes ayant présenté des cycles avec un ou plusieurs jours de saignements.

Le nombre moyen de jours de saignements intracycliques/microrragies par cycle a diminué au fil de l'étude, passant de 1,31 jour pendant le cycle 2 à 0,89 jour pendant le cycle 13. De même, le nombre moyen de jours de microrragies seules par cycle a diminué, passant de 0,27 jour pendant le cycle 2 à 0,13 jour pendant le cycle 13, et le nombre moyen de jours de saignements seuls par cycle a également diminué, passant de 1,04 jour pendant le cycle 2 à 0,76 jour pendant le cycle 13.

Chez les femmes présentant des saignements/microrragies imprévus, la durée moyenne des épisodes variait entre 3,6 et 4,0 jours pendant les cycles 2 à 13. Au total, 15 sujets sur 1 677 (0,9 %) ont abandonné l'étude prématurément pour cause de métrorragie ou de menstruations irrégulières.

L'incidence des saignements de retrait a diminué au fil de l'étude, passant de 74,5 % pendant le cycle 2 à 56,6 % pendant le cycle 13. Le tableau 9 ci-dessous présente un sommaire de l'analyse de la durée médiane des saignements de retrait dans la population en IDTM.

**Tableau 9 : Durée médiane des saignements de retrait, moyenne (É.T.)
(population en IDTM, N = 1 570)**

Cycle(s)	Durée médiane, jours
	Moyenne
Cycle 2 au cycle 13	3,72 (1,25)
Cycle 1	4,19 (1,78)
Cycle 2	4,02 (1,59)
Cycle 3	3,95 (1,62)
Cycle 4	4,00 (1,50)
Cycle 5	3,86 (1,46)
Cycle 6	3,76 (1,49)
Cycle 7	3,75 (1,47)
Cycle 8	3,71 (1,35)
Cycle 9	3,75 (1,37)
Cycle 10	3,61 (1,31)
Cycle 11	3,65 (1,38)
Cycle 12	3,67 (1,47)
Cycle 13	3,10 (1,56)

Remarque : Seuls les cycles évaluable pour les saignements sont inclus dans l'analyse. Pour les intervalles comptant plus d'un cycle, la médiane est calculée par sujet pour un cycle avant de calculer la moyenne pour tous les sujets. Seuls les sujets ayant présenté au moins un épisode de saignement de retrait pendant l'intervalle sont inclus dans les analyses de la durée médiane.

La durée médiane moyenne des saignements de retrait était de 3,72 jours pour les cycles 2 à 13. L'examen de l'analyse par cycle a montré que la durée moyenne des saignements de retrait a diminué à partir du cycle 2 (4,02 jours) pour atteindre la valeur la plus faible de 3,10 jours pendant le cycle 13. L'indice d'intensité maximale moyen pour les épisodes de saignements intracycliques/microrragies est demeuré plutôt stable pendant la durée entière de l'étude, variant entre 1 et 2, soit entre des saignements d'intensité légère et normale.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pour de plus amples renseignements, voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action**.

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

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

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

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique

Les composés à base d'œstrogène et de progestatif exercent des effets toxiques aigus légers ou modérés chez les animaux de laboratoire. Dans les études de toxicité aiguë chez les rongeurs, les valeurs de LD₅₀ de l'EE et de la NE variaient entre 0,5 g/kg à plus de 5 g/kg. Les décès observés chez les rongeurs ayant reçu des doses uniques élevées d'EE ou de NE ont été imputés à une insuffisance hépatique et rénale.

Toxicité de doses multiples

Chien

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

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

Une chienne du groupe témoin et 9 chiennes traitées sont mortes ou ont été euthanasiées in extremis au cours de l'étude. À la fin de cette étude de 7 ans, le nombre de chiennes survivantes dans chaque groupe s'est établi comme suit : 15, 15, 14 et 10 dans le groupe témoin et les groupes ayant reçu 0,051, 0,51 et 1,275 mg/kg/jour, respectivement. Quatre chiennes ont subi une hystérectomie au cours de l'étude : une dans le groupe à 0,051 mg/kg/jour, une dans le groupe à 0,51 mg/kg/jour et deux dans le groupe à 1,275 mg/kg/jour. À la fin de cette étude de 7 ans, des nodules étaient palpables dans le tissu mammaire de 5 témoins, de 5 chiennes du groupe à 0,051 mg/kg/jour, de 6 chiennes du groupe à 0,51 mg/kg/jour et de 6 chiennes du groupe à 1,275 mg/kg/jour. Dans bien des cas, les nodules ont disparu après différentes périodes de temps.

Dans de rares cas seulement, le diamètre des nodules a atteint ou dépassé 10 mm, et ces nodules semblaient être de nature kystique. L'alopecie a été plus fréquente chez les chiennes traitées que chez les témoins. Un écoulement vaginal rouge ou brun est survenu plus souvent chez les témoins et les chiennes ayant reçu la dose de 0,051 mg/kg/jour, mais a aussi été observé, quoique rarement, chez les chiennes ayant reçu les doses de 0,51 et de 1,275 mg/kg/jour, après le 18e mois de l'étude. Le gain de poids a été supérieur chez les chiennes traitées comparativement aux témoins. Aucune modification considérée comme liée au traitement n'a été observée quant au développement mammaire, au comportement ou à l'excrétion urinaire de stéroïdes. Les concentrations de fibrinogène étaient un peu plus élevées chez les chiennes traitées par rapport aux témoins au cours de la 6e et de la 7e année de l'étude. Aucune autre modification inhabituelle n'a été constatée dans les tests de coagulation.

Des lésions macroscopiques liées au médicament, soit l'alopecie et un utérus hypertrophique ou kystique, ont été observées chez un certain nombre de chiennes lors de l'euthanasie pratiquée à la fin de l'étude. Les effets sur le poids des organes se sont limités à une augmentation du poids de l'utérus des chiennes dans la plupart des groupes expérimentaux. Les modifications microscopiques liées au médicament ont été l'absence d'ovulation chez toutes les chiennes qui ont reçu la dose élevée et chez la plupart des chiennes ayant reçu la dose intermédiaire, ainsi qu'une augmentation de la fréquence et de la gravité de l'hyperplasie kystique de l'endomètre et de l'adénomyose utérine chez les chiennes ayant reçu la dose élevée.

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

Singe

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

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

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

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

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

La réduction statistiquement significative ($p < 0,05$) du poids moyen absolu de l'utérus dans le groupe recevant la dose élevée était liée au médicament. Les lésions microscopiques liées au médicament, entre autres, l'atrophie de l'utérus, l'incidence légèrement accrue de mucus et de cellules inflammatoires dans le canal cervical et la dilatation des acini et canaux des glandes

mammaires chez les guenons du groupe recevant la dose élevée, ont été considérées comme étant liées à l'effet pharmacologique du contraceptif combiné évalué. Aucune tumeur liée au médicament n'a été observée dans le cadre de cette étude.

Génotoxicité

La noréthindrone et l'acétate de noréthindrone n'ont montré aucune activité mutagène dans des épreuves *in vitro* de mutation inverse bactérienne avec *Salmonella typhimurium*. Dans une épreuve *in vitro* d'aberration chromosomique, la noréthindrone n'a montré aucun signe d'activité clastogène dans des cellules RKO (cancer colorectal) humaines; cependant, une faible réponse positive a été observée dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Des épreuves d'aberration chromosomique ont également été réalisées avec la noréthindrone et l'acétate de noréthindrone dans des lymphocytes humains, et une hausse significative des aberrations chromosomiques a été observée tant avec la noréthindrone qu'avec l'acétate de noréthindrone.

À des concentrations élevées, l'éthinylœstradiol n'a montré aucune activité mutagène dans des tests réalisés avec des systèmes cellulaires de bactéries et de mammifères. À de fortes concentrations, l'éthinylœstradiol a causé des lésions chromosomiques caractérisées par une augmentation des échanges de chromatides sœurs, des aberrations chromosomiques (ruptures, adhérence), une aneuploïdie et un arrêt de la mitose dans certains systèmes cellulaires de mammifères *in vitro*. Dans des lymphocytes humains, l'éthinylœstradiol a favorisé les aberrations chromosomiques et les échanges de chromatides sœurs par l'activation métabolique du NADP.

De plus, on n'a observé aucune hausse significative de la fréquence de la formation de micronoyaux dans la moelle osseuse de souris Swiss albinos femelles ayant reçu une dose de l'association à base d'éthinylœstradiol et de noréthindrone (1:80) pouvant atteindre 8 mg/kg/jour pendant 15 jours. Cependant, on a constaté une augmentation significative de l'incidence des ruptures, des brèches, des translocations, des fusions centriques, de l'adhérence et des pulvérisations à des doses de 0,8 à 8 mg/kg/jour. Les aberrations chromosomiques ont également augmenté de façon proportionnelle à la dose, et elles ont été observées 24 heures après le traitement pour ensuite diminuer au fil du temps.

Carcinogénicité

On connaît depuis longtemps la capacité de certains agents œstrogéniques et progestogéniques d'induire des tumeurs chez les rongeurs. Il a été démontré que l'administration de doses élevées de ces agents seuls ou en association à des souches de rongeurs sensibles augmente l'incidence de tumeurs spécifiques dans l'hypophyse, la glande mammaire, l'utérus et le foie.

Chez des souris ayant reçu par gavage oral 7 ou 70 µg d'éthinylœstradiol et de noréthindrone (1:50) mélangés dans de l'huile sur une période de 84 à 89 semaines, l'incidence des tumeurs hypophysaires, des tumeurs mammaires et des hépatomes était supérieure, comparativement à celle observée chez les animaux témoins. L'administration de l'éthinylœstradiol en association avec la noréthindrone a également augmenté l'incidence des tumeurs malignes du fond de l'utérus chez les souris femelles.

Des rates albinos ont reçu des aliments renfermant une association d'éthinylœstradiol et de noréthindrone (1:50) à des doses variant entre 0,3 et 4 mg/kg/jour pendant deux ans. Parmi les observations effectuées, on comptait un retard de croissance proportionnel à la dose, une alopecie transitoire, une mastopathie, une hyperplasie hépatique et une atrophie des gonades. Aucune différence significative n'a été observée entre les animaux témoins et les animaux traités quant au nombre total de tumeurs. Cependant, on a constaté une différence quant aux types spécifiques de tumeurs entre les animaux du groupe témoin et les animaux recevant le médicament. En effet, l'incidence des adénomes hépatocellulaires, des polypes utérins, des adénomes hypophysaires et des tumeurs de la glande mammaire était plus élevée chez les rates recevant le médicament.

Effets toxiques sur la reproduction et le développement

Des essais réalisés chez des rates et des primates non humains ont montré que la noréthindrone et l'éthinylœstradiol peuvent exercer des effets embryoléthaux et embryotoxiques, mais non tératogènes. Comme tout autre contraceptif oral, GENERESS est contre-indiqué pendant la grossesse.

On a observé une embryoléthalité chez des rates gravides ayant reçu des doses orales de noréthindrone et d'éthinylœstradiol de 250 mg + 0,5 mg et de 125 mg + 0,25 mg par kilogramme de poids corporel pendant la période d'organogenèse. Une hypertrophie marquée de l'utérus et un développement prononcé des mamelons ont été observés chez les fœtus femelles, alors que des parties génitales manifestement féminisées, un développement des mamelons et une interruption de la descente testiculaire ont été constatés chez les fœtus mâles. Un retard de croissance et des malformations squelettiques ont également été notés chez les fœtus de rats. La dose sans effet nocif observé (DSENO) correspondait à la dose la plus faible, soit celle de 62,5 mg de noréthindrone + 0,12 mg d'éthinylœstradiol. Cette dose de noréthindrone et d'éthinylœstradiol correspond à une marge d'innocuité de 12 fois/6 fois la dose thérapeutique de GENERESS chez l'humain, d'après des comparaisons de l'ASC de l'exposition générale.

Des guenons rhésus gravides qui ont reçu l'éthinylœstradiol et la noréthindrone en association (1:50) à des doses de 10 et de 25 mg/jour pendant la période d'organogenèse ont présenté un taux plus élevé de mortalité fœtale, comparativement aux animaux témoins. Aucun effet tératogène et aucune anomalie histopathologique n'ont été observés chez la progéniture survivante. La DSENO fœtale pour l'éthinylœstradiol et la noréthindrone était de 5 mg/jour ou environ 1 mg/kg/jour. Cette dose correspond à environ 2 fois/0,2 fois l'exposition systémique à l'éthinylœstradiol et à la noréthindrone chez l'humain associée à GENERESS. Une virilisation des fœtus de femelles a parfois été observée chez d'autres primates non humains (rhésus, cynomolgus et babouins) recevant des doses élevées d'éthinylœstradiol et de noréthindrone en association.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ahmad ME, Shadab GG, Azfer MA, Afzal M. Evaluation of genotoxic potential of synthetic progestins-norethindrone and norgestrel in human lymphocytes in vitro. *Mutat Res.* 2001; 494(1-2):13-20.
2. Back DJ, Breckenridge AM, Crawford FE, McIver M, Orme ML'E, Rowe PH, and Smith E. Kinetics of norethindrone in women II. Single-dose kinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1978; 24:448–53.
3. Baerwald AR, Olatunbosun OA, and Pierson RA. Ovarian follicular development is initiated during the hormone-free interval of oral contraceptive use. *Contraception.* 2004; 70:371-377.
4. Dayan J, Crajer MC, Bertozzi S, Lefrancois S. Application of the Salmonella typhimurium microsome test to the study of 25 drugs belonging to 5 chemical series. *Mutat Res.* 1980; 77(4):301-6.
5. Dhillon VS, Dhillon IK. Genotoxicity evaluation of norethisterone acetate. *Mutat Res.* 1996; 367(1):1-10.
6. Drevon C, Piccoli C, Montesano R. Mutagenicity assays of estrogenic hormones in mammalian cells. *Mutat Res.* 1981; 89: 83-90.
7. Fitzgerald J, de la Iglesia F, Goldenthal EI. Ten-year oral toxicity study with Norlestrin in Rhesus monkeys. *Journal of Toxicology and Environmental Health.* 1982. 10: 879-896.
8. Fotherby K. Pharmacokinetics and metabolism of progestins in humans. Dans : Goldzieher JW, Fotherby K (éd.). *Pharmacology of the Contraceptive Steroids.* Raven Press, Ltd., New York, NY. 1994; 99–126.
9. Gallmeier E, Winter JM, Cunningham SC, Kahn SR, Kern SE. Novel genotoxicity assays identify norethindrone to activate p53 and phosphorylate H2AX. *Carcinogenesis.* 2005, Oct; 26(10):1811-20.
10. Goldenthal EI. A compilation of LD₅₀ values in newborn and adult animals. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 1971. 18:185-207.
11. Goldzieher JW. Pharmacokinetics and metabolism of ethinyl estrogens. Dans : Goldzieher JW, Fotherby K (éd.). *Pharmacology of the Contraceptive Steroids.* Raven Press, Ltd., New York, NY. 1994; 127–151.
12. Hümpel M, Nieuweboer B, Wendt H, and Speck U. Investigations of pharmacokinetics of ethinylloestradiol to specific consideration of a possible first-pass effect in women. *Contraception.* 1979; 19:421–432.
13. Hundal BS, Dhillon VS, Sidhu IS. Genotoxic potential of estrogens. *Mutation Research.* 1997. 389: 173-181.
14. IARC (International Agency for Research on Cancer). *Monograph Volume 6. Sex Hormones.* 1974. Pages 77 et 179.

15. IARC (International Agency for Research on Cancer). Monograph Volume 21. Sex Hormones. 1979. Pages 242 et 244.
16. Kochhar TS. Inducibility of chromosome aberrations by steroid hormones in cultured Chinese hamster ovary cells. *Toxicology Letters*. 1985. 29:201-206.
17. Lang R, Reimann R. Studies for a genotoxic potential of some endogenous and exogenous sex steroids. I. Communication: Examination for the Induction of gene mutations using the Ames Salmonella/Microsome test and the HGPRT test in V79 cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 1993. 21:272-304.
18. Maier WE, Herman JR. Pharmacology and toxicology of ethinyl estradiol and norethindrone acetate in experimental animals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2001. 34:53-61.
19. Schardien JL, Kaump DH, Woosley ET, Jellema MM. Long-term toxicologic and tumorigenesis studies on an oral contraceptive agent in albino rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1970. 16: 10-23.
20. Shyama SK, Rahiman MA, Vijayalaxmi KK. Genotoxic effect of Anovlar 21, an oral contraceptive, on mouse bone marrow. *Mutation Research*. 1991. 260:47-53.
21. Siddique YH, Beg T, Afzal M. Genotoxic potential of ethinyl estradiol in cultured mammalian cells. *Chemico-Biological Interaction*. 2005. 151: 133-141.
22. Wheeler WJ, Cherry LM, Downs T, Hsu TC. Mitotic inhibition and aneuploidy induction by naturally occurring and synthetic estrogens in Chinese hamster ovary cells. *Mutation Research*. 1986. 171:31-41.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE

PR GENERESS^{MC}
Comprimés à croquer de noréthindrone et d'éthinylœstradiol
Comprimés à croquer de fumarate de fer

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'homologation de GENERESS^{MC} pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommatrices. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur GENERESS^{MC}. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raison d'utiliser ce médicament :

- Prévention de la grossesse

Effets de ce médicament :

GENERESS est une pilule anticonceptionnelle à croquer qui contient deux hormones sexuelles féminines : la noréthindrone, un progestatif, et l'éthinylœstradiol, un œstrogène.

Il a été démontré que GENERESS est efficace pour prévenir la grossesse lorsqu'il est pris conformément aux directives du médecin. Le risque de grossesse auquel vous êtes exposée dépend de votre respect des directives concernant la prise du contraceptif. Plus vous respectez rigoureusement les directives, moins le risque de grossesse est élevé.

GENERESS diminue le risque de grossesse principalement en inhibant l'ovulation.

Efficacité de GENERESS

Selon les résultats d'une étude clinique, environ 2 femmes sur 100 pourraient devenir enceintes au cours de la première année d'utilisation de GENERESS. Le risque de devenir enceinte augmente si les comprimés ne sont pas utilisés correctement.

L'efficacité de GENERESS pour prévenir la grossesse chez les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 35 kg/m² n'a pas été évaluée dans le cadre de l'essai clinique et est donc inconnue. Si vous présentez un surplus de poids (obésité), demandez à votre professionnel de la santé si GENERESS est le meilleur choix pour vous.

Autres moyens de prévenir une grossesse

Le tableau ci-dessous présente les taux de grossesse rapportés pour différentes méthodes de contraception et en l'absence de contraception. Les taux rapportés représentent le nombre de femmes sur 100 qui pourraient devenir enceintes en une année.

Grossesses rapportées par 100 femmes par année

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

Les taux de grossesses varient grandement parce que toutes les personnes n'utilisent pas une même méthode de contraception avec la même attention et la même régularité. (Cette observation ne s'applique pas aux DIU puisqu'ils sont implantés dans l'utérus.) Les femmes qui utilisent adéquatement ces méthodes contraceptives peuvent se situer dans les niveaux de risque de grossesse les plus bas alors que les autres peuvent se situer dans les niveaux de risque intermédiaires.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Les contraceptifs oraux ne conviennent pas à toutes les femmes. Des effets secondaires graves peuvent survenir chez un petit nombre d'entre elles. Votre médecin pourra vous conseiller si vous présentez un état qui pourrait constituer un risque pour vous. Si vous consultez un autre médecin, vous devez l'informer que vous prenez un contraceptif oral. Informez-le qu'il s'agit de GENERESS. L'utilisation de contraceptifs oraux doit toujours être faite sous surveillance médicale.

Vous ne devez pas utiliser GENERESS si vous avez actuellement, ou avez eu dans le passé, l'une des affections suivantes, ou si une situation mentionnée ci-dessous vous concerne :

- caillots sanguins dans les jambes, les poumons, les yeux ou dans une autre partie du corps, ou thrombophlébite (inflammation des veines)
- accident vasculaire cérébral (AVC), crise cardiaque ou maladie coronarienne (p. ex., angine de poitrine) ou état pouvant être un premier signe d'AVC (p. ex., accident ischémique transitoire ou petit AVC réversible)
- affection des valvules cardiaques avec complications
- hypertension grave
- diabète avec complications
- troubles connus de la coagulation qui augmentent le risque de formation de caillots sanguins
- taux très élevé de cholestérol ou de triglycérides
- tabagisme et âge supérieur à 35 ans
- migraines
- intervention chirurgicale majeure prévue
- alitement prolongé
- ictère (jaunissement des yeux ou de la peau), maladie ou tumeur du foie
- cancer du sein ou de l'utérus confirmé ou soupçonné, ou autre cancer œstrogénodépendant
- saignement vaginal anormal sans cause connue
- perte de la vue attribuable à une affection des vaisseaux de l'œil
- grossesse confirmée ou soupçonnée
- pancréatite (inflammation du pancréas) associée à des taux sanguins élevés de lipides
- allergie (hypersensibilité) à l'éthinylœstradiol, à la noréthindrone ou à tout autre ingrédient des comprimés GENERESS (voir Ingrédients médicinaux et Ingrédients non médicinaux).

Avertissez votre médecin si vous avez déjà présenté l'un ou l'autre des états mentionnés ci-dessus (votre médecin pourra vous recommander une autre méthode de contraception).

Ingrédients médicinaux :

Noréthindrone et éthinylœstradiol

Ingrédients non médicinaux :

Comprimé actif : lactose monohydraté, povidone, vitamine E, mannitol, cellulose microcristalline, laque d'aluminium FD&C jaune no 6, laque d'aluminium FD&C bleu no 1, D&C jaune no 10, saveur de menthe verte, glycolate d'amidon sodique, sucralose et stéarate de magnésium.

Comprimé sans hormone : fumarate de fer, mannitol , povidone , cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, sucralose et saveur de menthe verte.

Aucun bienfait thérapeutique n'a été établi pour le fumarate de fer contenu dans les comprimés à croquer sans hormone.

Formes posologiques :

GENERESS est offert en plaquette alvéolée.

Chaque plaquette alvéolée (28 comprimés) contient ce qui suit (dans l'ordre) :

- 24 comprimés vert pâle et ronds (actifs) portant l'inscription « WC » d'un côté et « 483 » de l'autre et contenant chacun 0,8 mg de noréthindrone et 0,025 mg d'éthinylœstradiol.
- 4 comprimés bruns et ronds (sans hormone) portant l'inscription « WC » d'un côté et « 624 » de l'autre et contenant 75 mg de fumarate de fer. Aucun bienfait thérapeutique du fumarate de fer contenu dans les comprimés à croquer non hormonaux n'a été établi.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **N'utilisez pas GENERESS si vous fumez et si vous êtes âgée de plus de 35 ans. Le tabagisme accroît le risque d'événements cardiovasculaires graves (troubles du cœur et des vaisseaux sanguins) associé à l'utilisation de contraceptifs hormonaux, y compris un décès attribuable à une crise cardiaque, à un caillot sanguin ou à un AVC. Ce risque augmente avec l'âge et avec le nombre de cigarettes fumées.**
- **Les contraceptifs oraux NE PROTÈGENT PAS contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris l'infection par le VIH et le sida. Pour se protéger contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane en même temps que le contraceptif oral.**

AVANT d'utiliser **GENERESS** consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez l'une des situations suivantes :

- tabagisme
- surplus de poids

- antécédents de maladie du sein (p. ex., masses au sein) ou antécédents familiaux de cancer du sein
- hypertension
- taux élevé de cholestérol
- diabète
- maladie cardiaque ou rénale
- antécédents de crises convulsives/épilepsie
- antécédents de dépression
- antécédents de maladie du foie ou de jaunisse
- port de lentilles cornéennes
- fibromes utérins (tumeurs bénignes de l'utérus)
- grossesse ou allaitement
- lupus érythémateux disséminé
- maladie inflammatoire de l'intestin, telle que la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse
- syndrome hémolytique et urémique
- drépanocytose
- troubles touchant les valvules du cœur ou rythme cardiaque irrégulier
- œdème angioneurotique héréditaire ou épisodes d'enflure dans des parties du corps telles que les mains, les pieds, le visage ou les voies respiratoires

Vous devez aussi informer votre médecin si vous avez des antécédents familiaux de thrombose (caillots sanguins), de crises cardiaques et d'AVC.

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

Si vous devez subir des analyses de laboratoire, avertissez votre médecin que vous prenez GENERESS, car la prise de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains tests sanguins.

Avertissez aussi votre médecin si vous devez subir une intervention chirurgicale **MAJEURE**. Vous devriez discuter avec votre médecin de la nécessité d'interrompre la prise de GENERESS quatre semaines avant l'intervention chirurgicale et pendant une certaine période après l'intervention chirurgicale, ou pendant une période d'alitement.

GENERESS ne doit être utilisé que sous surveillance d'un médecin qui effectuera un suivi régulier afin de déceler tout effet indésirable pouvant être lié au médicament. Lors des visites de suivi, le médecin pourrait vérifier votre tension artérielle, et effectuer un examen des seins et un examen pelvien, incluant un test Pap. Consultez votre médecin dans les trois mois suivant votre examen initial et au moins une fois par année par la suite. Utilisez GENERESS seulement si votre médecin vous l'a conseillé et suivez rigoureusement toutes les directives qu'il vous a données. Vous devez utiliser le contraceptif oral exactement comme le médecin vous l'a prescrit sinon vous pourriez devenir enceinte.

Si vous et votre médecin décidez que, dans votre cas, les bienfaits de GENERESS l'emportent sur les risques, vous devez savoir ce qui suit :

RISQUES ASSOCIÉS L'UTILISATION DE GENERESS

Les renseignements contenus dans cette section sont issus principalement d'études menées auprès de femmes ayant pris des contraceptifs oraux combinés dont les doses d'hormones étaient plus élevées que celles généralement utilisées de nos jours. L'effet de l'administration à long terme par voie orale de contraceptifs hormonaux combinés contenant de plus faibles doses d'œstrogène et de progestatif n'a pas encore été déterminé.

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

L'incidence des caillots sanguins est plus élevée chez les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux. La formation de caillots sanguins est l'effet indésirable grave le plus courant des contraceptifs oraux. Le risque de formation de caillots sanguins est plus élevé au cours de la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal. Ils peuvent se former dans plusieurs parties du corps.

Surveillez les signes et symptômes des effets indésirables graves suivants et consultez immédiatement un médecin s'ils se manifestent :

- Douleur thoracique vive, expectorations sanglantes ou essoufflement soudain. Ces symptômes peuvent indiquer la présence d'un caillot sanguin dans les poumons.
- Douleur ou enflure du mollet. Ces symptômes peuvent indiquer la présence d'un caillot sanguin dans la jambe.
- Douleur, serrement ou lourdeur dans la poitrine. Ce symptôme peut indiquer une crise cardiaque.
- Mal de tête intense soudain ou aggravation d'un mal de tête; vomissements, étourdissements ou évanouissement; trouble de la vue ou du langage; faiblesse ou engourdissement dans un bras ou une jambe. Ces symptômes peuvent indiquer un AVC.
- Perte soudaine, partielle ou totale, de la vue. Ce symptôme peut indiquer la présence d'un caillot de sang dans l'œil.
- D'autres signes possibles de la présence d'un caillot sanguin sont, entre autres : douleur soudaine, enflure et coloration bleutée d'une extrémité.

N'importe laquelle de ces manifestations peut entraîner la mort ou une invalidité. Les caillots sanguins peuvent aussi se former, quoique rarement, dans les vaisseaux sanguins de l'œil, provoquant une cécité ou un trouble de la vue, ou dans un vaisseau sanguin irriguant un bras

ou une jambe, entraînant alors des lésions ou la perte de ce membre.

Le risque de formation de caillots sanguins semble augmenter avec la dose d'œstrogène contenue dans le contraceptif. **Il est donc important d'utiliser un contraceptif contenant la plus faible dose possible d'œstrogène.**

2. Cancer du sein

Les principaux facteurs de risque de cancer du sein sont l'âge croissant et de forts antécédents familiaux de cancer du sein (mère ou sœur). Parmi les autres facteurs de risque établis, mentionnons l'obésité, le fait de ne jamais avoir eu d'enfant et une première grossesse menée à terme à un âge avancé.

Si vous avez actuellement ou avez eu un cancer du sein, n'utilisez pas de contraceptifs oraux, car certains cancers du sein sont sensibles aux hormones.

Certaines utilisatrices de contraceptifs hormonaux peuvent présenter un risque accru de cancer du sein avant la ménopause, laquelle survient vers l'âge de 50 ans. Ces femmes sont soit des utilisatrices à long terme de contraceptifs oraux (plus de 8 ans) ou ont commencé à prendre un contraceptif oral à un jeune âge. Chez un petit nombre de femmes, l'utilisation de contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Un diagnostic précoce peut cependant réduire l'effet du cancer du sein sur l'espérance de vie d'une femme. Toutefois, les risques potentiels liés aux contraceptifs oraux semblent faibles; un examen annuel des seins est recommandé chez toutes les femmes.

DEMANDEZ À VOTRE MÉDECIN DE VOUS MONTRER COMMENT FAIRE L'AUTO-EXAMEN DES SEINS ET FAITES CET EXAMEN RÉGULIÈREMENT.

3. Cancer du col de l'utérus

Certaines études ont montré une fréquence accrue de cancer du col de l'utérus chez les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux, mais cette observation pourrait être liée à des facteurs autres que l'utilisation de contraceptifs oraux. L'infection chronique par le virus du papillome humain (VPH) est considérée comme le facteur le plus important de cancer du col de l'utérus. Toutefois, il n'existe pas suffisamment de preuves pour exclure la possibilité que les contraceptifs oraux puissent causer ce type de cancer.

4. Tumeurs du foie

La prise à court ou à long terme de contraceptifs oraux a aussi été liée à l'apparition de tumeurs du foie ou de lésions hépatiques (p. ex., hépatite, anomalies de la fonction hépatique). De telles lésions ou tumeurs sont **extrêmement** rares.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous ressentez une douleur intense ou avez une masse à l'abdomen.

5. Maladie de la vésicule biliaire

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

6. Utilisation pendant la grossesse

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre de contraceptifs oraux. Les contraceptifs oraux n'empêcheront pas la poursuite de la grossesse. Rien n'indique cependant que les contraceptifs oraux puissent nuire au fœtus. Avant de prendre un médicament pendant votre grossesse, consultez votre médecin au sujet des risques potentiels pour l'enfant à naître.

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

Votre médecin vous indiquera à quel moment vous pourrez commencer à prendre GENERESS après un accouchement, une fausse-couche ou un avortement thérapeutique.

8. Grossesse après l'arrêt de l'utilisation de GENERESS

Vous aurez une menstruation après avoir cessé de prendre GENERESS. Vous devriez attendre d'avoir une autre menstruation dans les 4 à 6 semaines suivantes avant d'envisager de devenir enceinte. Ainsi, il sera possible de déterminer plus précisément la date du début de la grossesse. Discutez avec votre médecin des autres méthodes de contraception que vous pourriez utiliser pendant cette période.

9. Utilisation pendant l'allaitement

Si vous désirez allaiter votre enfant, consultez votre médecin avant de commencer à prendre un contraceptif oral. Les hormones contenues dans le médicament pourraient diminuer la production de lait. Si la prise de contraceptifs oraux n'a pas commencé avant le début de l'allaitement, la quantité de lait maternel et sa qualité ne semblent pas touchées. Des effets indésirables ont été rapportés chez les nourrissons, notamment une jaunisse et une distension mammaire. Vous devriez utiliser une autre méthode de contraception pendant la période d'allaitement. L'utilisation d'un contraceptif oral n'est généralement pas recommandée chez la mère qui allaite, et ce, tant que le nourrisson n'a pas été complètement sevré.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent interagir avec les contraceptifs oraux et les empêcher d'agir correctement, en réduisant leur efficacité à prévenir la grossesse ou en causant des saignements imprévus

(**microrragie ou métrorragie**). Informez votre médecin ou votre pharmacien au sujet des médicaments ou des produits à base de plantes médicinales que vous prenez ou avez pris récemment, même les produits en vente libre. Avertissez aussi tout médecin ou dentiste qui vous prescrit un autre médicament (ou le pharmacien qui exécute votre ordonnance) que vous prenez GENERESS. Ils vous diront si vous devez utiliser une méthode de contraception supplémentaire (méthode d'appoint) et, si c'est le cas, pendant combien de temps.

Les médicaments qui peuvent interagir avec GENERESS sont notamment les suivants :

- médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (p. ex., primidone, phénytoïne, barbituriques, carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate, felbamate)
- médicaments utilisés pour traiter la tuberculose (p. ex., rifampicine, rifabutine)
- médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH (p. ex., ritonavir)
- médicaments utilisés pour traiter l'hépatite C (p. ex., bocéprévir, télaprévir)
- antibiotiques (p. ex., pénicillines, tétracyclines, métronidazole) contre les maladies infectieuses
- antifongiques (p. ex., griséofulvine)
- hypocholestérolémiants (p. ex., clofibrate)
- anticoagulants (médicaments qui réduisent la coagulation du sang)
- millepertuis
- antihypertenseurs (traitement de l'hypertension)
- antidiabétiques et insuline (traitement du diabète)
- prednisone
- sédatifs et hypnotiques (p. ex., benzodiazépines, barbituriques, hydrate de chloral, glutéthimide, méprobamate)
- médicaments contre la douleur (mépéridine)
- antidépresseurs (p. ex., clomipramine)
- autres médicaments tels que phénylbutazone, antihistaminiques, analgésiques, antimigraineux, vitamine E et vitamine B12
- cyclosporine
- antiacides (utiliser 2 heures avant ou après la prise de GENERESS)
- bosentan

GENERESS peut aussi interférer avec l'action d'autres médicaments.

Vous devez envisager d'utiliser une autre méthode de contraception lorsque vous prenez des médicaments pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux.

Les contraceptifs oraux peuvent interagir avec la lamotrigine, un anticonvulsivant utilisé pour le traitement de l'épilepsie. Cela peut accroître le risque de crises épileptiques. Par conséquent, votre professionnel

de la santé pourrait devoir ajuster la dose de lamotrigine.

Cette liste de médicaments pouvant interagir avec GENERESS n'est pas complète. Consultez votre médecin pour en savoir plus sur les interactions médicamenteuses.

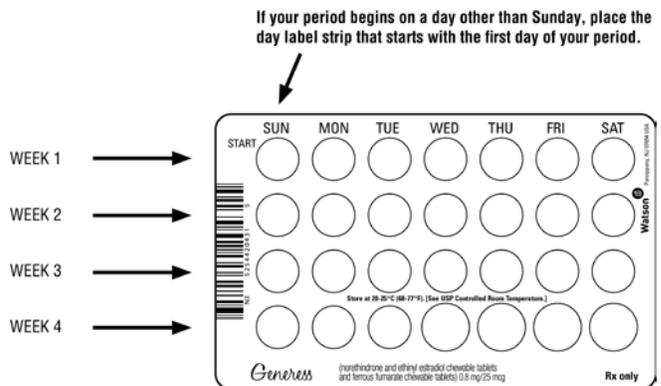
UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle : un comprimé à peu près à la même heure tous les jours.

CROQUEZ LE COMPRIMÉ ET AVALEZ-LE SANS EAU.

Avant de commencer à prendre GENERESS

- Décidez à quelle heure vous prendrez votre comprimé. Il est important de le prendre à la même heure tous les jours et dans l'ordre indiqué sur la plaquette alvéolée.



Examinez la plaquette alvéolée de GENERESS. Elle compte quatre rangées de 7 comprimés, pour un total de 28 comprimés. Trouvez :

- par quel comprimé commencer;
- dans quel ordre prendre les comprimés.

Chaque plaquette alvéolée de GENERESS compte 28 comprimés.

- 24 comprimés vert pâle contenant des hormones pour les semaines 1, 2 et 3 et la première partie de la semaine 4; ces comprimés doivent être mâchés et avalés avec ou sans aliments à la même heure tous les jours.
- 4 comprimés bruns sans hormones pour le reste de la semaine 4; ces comprimés doivent être mâchés et avalés, idéalement avec des aliments, à la même heure tous les jours.

Assurez-vous de disposer en tout temps d'un autre moyen de contraception (comme des condoms et un spermicide) à utiliser comme méthode supplémentaire si vous oubliez de prendre des comprimés.

Quand commencer à prendre GENERESS

Si vous commencez à prendre GENERESS et que vous n'avez jamais utilisé de contraceptif hormonal auparavant :

DÉBUT AU JOUR 1

Choisissez l'étiquette de jours qui commence par le premier jour de votre cycle (il s'agit du jour où les saignements ou les légères pertes sanguines commencent, même s'il est alors presque minuit). Choisissez une heure où il vous sera facile de vous souvenir de prendre votre comprimé.

Apposez l'étiquette de jours sur le distributeur, par-dessus la zone où les jours de la semaine (débutant le dimanche) sont imprimés sur le plastique.

Mâchez et avalez, sans eau, le premier comprimé vert pâle situé sur la première rangée pendant les 24 premières heures de votre cycle.

Vous n'aurez pas à utiliser une méthode de contraception supplémentaire, car vous commencerez à prendre le contraceptif oral au début de votre cycle. Cependant, si vous commencez à prendre le contraceptif oral un autre jour que le premier jour de votre cycle, ou si vous commencez à le prendre après une grossesse et que vous n'avez pas encore été menstruée, vous devez utiliser une méthode de contraception supplémentaire comme un condom et un spermicide jusqu'à ce que vous ayez pris un comprimé vert pâle pendant 7 jours consécutifs.

Mâchez et avalez, sans eau, le comprimé brun avec des aliments. Après avoir pris le dernier comprimé brun (jour 28) de la plaquette alvéolée, prenez le premier comprimé vert pâle d'une nouvelle plaquette alvéolée le jour suivant, que vous soyez menstruée ou non.

Si vous commencez à prendre GENERESS et que vous utilisiez auparavant une méthode de contraception hormonale comme :

- un autre contraceptif oral
- un anneau vaginal
- un timbre

Prenez le premier comprimé vert pâle le premier jour où vous auriez dû amorcer un nouvel emballage de votre méthode de contraception antérieure.

Si vous utilisiez auparavant un anneau vaginal ou un timbre transdermique, terminez les 21 jours d'utilisation et attendez 7 jours après le retrait de

l'anneau ou du timbre transdermique avant de commencer à prendre GENERESS.

Utilisez une méthode contraceptive d'appoint non hormonale comme le condom et un spermicide pendant les 7 premiers jours où vous prenez GENERESS.

Si vous commencez à prendre GENERESS et que vous utilisiez auparavant une méthode de contraception à base de progestatif uniquement comme :

- un contraceptif oral à base de progestatif uniquement
- un implant
- un dispositif intra-utérin
- une injection

Prenez le premier comprimé vert pâle le jour où vous auriez dû prendre le prochain comprimé à base de progestatif uniquement, le jour du retrait de l'implant ou du dispositif intra-utérin ou le jour où vous auriez dû recevoir votre prochaine injection.

Utilisez une méthode contraceptive d'appoint non hormonale comme le condom et un spermicide pendant les 7 premiers jours où vous prenez GENERESS.

Surdosage :

Aucun problème grave lié à un surdosage avec un contraceptif oral n'a été rapporté, même après la prise accidentelle du médicament par des enfants.

Les quatre comprimés **sans hormone** bruns contiennent du fumarate de fer. Une trop grande quantité de fumarate de fer peut causer des effets néfastes graves chez un enfant. Il faut s'assurer d'entreposer et de jeter les comprimés actifs et les comprimés sans hormone de façon sécuritaire.

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

Dose oubliée :

Si vous avez oublié d'amorcer une nouvelle plaquette alvéolée, **vous pourriez déjà être enceinte.** Utilisez une méthode contraceptive d'appoint (comme un condom et un spermicide) chaque fois que vous avez une relation sexuelle. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous craignez d'être enceinte.

Le contraceptif oral peut être moins efficace si vous oubliez de prendre des comprimés vert pâle, et en particulier si vous oubliez les premiers ou les derniers comprimés vert pâle d'un distributeur.

Si vous OUBLIEZ UN comprimé vert pâle

Prenez-le dès que vous vous en rendez compte. Prenez le comprimé suivant selon votre horaire habituel. Cela signifie que vous pouvez prendre deux comprimés le même jour.

- Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive d'appoint si vous avez une relation sexuelle.

Si vous OUBLIEZ DEUX comprimés vert pâle consécutifs au cours des SEMAINES 1 ou 2 de votre distributeur

- Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli et deux comprimés le lendemain.
- Puis, prenez un comprimé par jour jusqu'à ce que vous finissiez le distributeur.
- En cas de relation sexuelle pendant les *7 jours* suivant le début d'une nouvelle plaquette, vous pourriez tomber enceinte. Vous DEVEZ utiliser une méthode contraceptive d'appoint non hormonale (comme un condom et un spermicide) pendant cette période de *7 jours*.

Si vous OUBLIEZ DEUX comprimés vert pâle consécutifs au cours des SEMAINES 3 ou 4 de votre distributeur

- JETEZ le reste de l'emballage, et amorcez un nouvel emballage le jour même.
- En cas de relation sexuelle pendant les *7 jours* suivant le début d'une nouvelle plaquette, vous pourriez tomber enceinte. Vous DEVEZ utiliser une méthode contraceptive d'appoint non hormonale (comme un condom et un spermicide) pendant la période de *7 jours* suivant le début de la nouvelle plaquette.

Si vous OUBLIEZ AU MOINS TROIS comprimés vert pâle consécutifs à n'importe quel moment du cycle

- JETEZ le reste de l'emballage, et amorcez un nouvel emballage le jour même.
- Si vous avez des relations sexuelles les jours où vous avez oublié de prendre vos comprimés ou pendant la période de *7 jours* suivant le début d'un nouvel emballage, vous pourriez devenir enceinte. Vous DEVEZ utiliser une méthode contraceptive d'appoint non hormonale (comme un condom et un spermicide) si vous avez des relations sexuelles pendant la période de *7 jours* suivant le début d'un nouvel emballage.

Si vous avez eu des relations sexuelles les jours qui ont suivi l'oubli des comprimés, vous pourriez déjà être enceinte, ou VOUS POURRIEZ LE DEVENIR. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et plus vous les oubliez près de la fin du cycle, plus le risque de grossesse est élevé. Vous devez communiquer avec votre médecin ou un professionnel de la santé si vous craignez d'être enceinte.

Si vous oubliez un des quatre comprimés sans hormone bruns de la SEMAINE 4

- JETEZ les comprimés oubliés.
- Continuer à prendre un comprimé par jour jusqu'à la fin du distributeur.
- Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive d'appoint.

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

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Utilisez une méthode contraceptive d'appoint (comme un condom et un spermicide) chaque fois que vous avez une relation sexuelle, et continuez à prendre un comprimé par jour.

En cas de vomissements ou de diarrhée, vos contraceptifs oraux pourraient être moins efficaces. Utilisez une méthode contraceptive d'appoint, comme un condom et un spermicide, jusqu'à ce que vous en discutiez avec votre professionnel de la santé.

Avantages non contraceptifs des contraceptifs oraux

Plusieurs avantages sur la santé, en plus de la contraception, ont été rapportés :

1. L'utilisation de contraceptifs oraux combinés réduit l'incidence du cancer de l'endomètre et des ovaires
2. L'utilisation de contraceptifs oraux réduit le risque d'affections bénignes du sein et, de ce fait, diminue la fréquence des biopsies du sein
3. L'utilisation de contraceptifs oraux réduit le risque de kystes ovariens fonctionnels
4. L'utilisation de contraceptifs oraux est associée à une diminution du flux de sang menstruel et à des cycles plus réguliers, ce qui réduit le risque d'anémie ferriprive
5. L'utilisation de contraceptifs oraux peut réduire l'intensité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel, et atténuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres troubles liés aux hormones androgènes

6. L'utilisation de contraceptifs oraux réduit l'incidence des maladies inflammatoires pelviennes aiguës et, de ce fait, réduit la fréquence des grossesses ectopiques
7. L'utilisation de contraceptifs oraux peut avoir des effets bénéfiques sur l'endométriose

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme une grossesse, les contraceptifs oraux augmentent le risque de caillots sanguins graves, surtout chez les femmes qui présentent d'autres facteurs de risque, comme celles qui fument, qui sont obèses ou qui sont âgées de 35 ans et plus. Il est possible de mourir d'un problème causé par un caillot sanguin, comme une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Les caillots sanguins graves se situent notamment dans :

- les jambes (thrombophlébite);
- les poumons (embolie pulmonaire);
- les yeux (perte de la vue);
- le cœur (crise cardiaque);
- le cerveau (accident vasculaire cérébral).

Certaines femmes qui prennent des contraceptifs oraux peuvent présenter :

- une tension artérielle élevée;
- des troubles de la vésicule biliaire;
- dans de rares cas, des tumeurs au foie, cancéreuses ou non.

Tous ces événements sont peu fréquents chez les femmes en santé.

Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous présentez :

- une douleur persistante à la jambe;
- un essoufflement soudain;
- une perte soudaine, partielle ou complète, de la vue;
- une douleur vive à la poitrine;
- un mal de tête intense et soudain différent de vos maux de tête habituels;
- une faiblesse ou un engourdissement dans un bras ou une jambe, ou de la difficulté à parler;
- un jaunissement de la peau ou de l'œil.

Quels sont les effets indésirables courants des contraceptifs oraux?

Effets indésirables les plus courants des contraceptifs oraux :

- Légères pertes sanguines ou saignements entre les périodes de menstruations
- Nausées
- Sensibilité des seins
- Maux de tête

Ces effets indésirables sont généralement d'intensité légère et disparaissent avec le temps.

Effets secondaires moins fréquents :

- Acné
- Diminution du désir sexuel
- Ballonnements ou rétention de liquide
- Taches brunes sur la peau, en particulier sur le visage
- Taux de sucre élevé dans le sang, surtout chez les femmes souffrant déjà de diabète
- Taux de gras élevé dans le sang
- Dépression, surtout si vous avez déjà souffert de dépression par le passé. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez des idées d'actes violents contre vous-même
- Difficulté à tolérer les lentilles cornéennes
- Variations de poids

Que dois-je faire si je ne suis pas menstruée pendant que je prends GENERESS?

Il est possible que les femmes qui utilisent GENERESS ne soient pas menstruées à la fin de chaque plaquette de 28 jours.

Si vous n'êtes pas menstruée pendant deux cycles consécutifs ou si vous n'êtes pas menstruée pendant un cycle où vous avez oublié de prendre certains comprimés tel qu'indiqué, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Veuillez également informer votre professionnel de la santé des symptômes de grossesse que vous présentez, comme des nausées matinales ou une sensibilité des seins inhabituelle. Il est important que votre professionnel de la santé vous évalue afin d'établir si vous êtes enceinte. Cessez de prendre GENERESS si vous êtes enceinte.

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
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Douleur vive à la poitrine, expectorations sanglantes ou essoufflement soudain			✓
Douleur ou enflure à la jambe			✓
Douleur, serrement ou lourdeur dans la poitrine			✓
Mal de tête intense soudain ou aggravation d'un mal de tête; vomissements, étourdissements ou évanouissement; trouble de la vue ou du langage; faiblesse ou engourdissement dans un bras ou une jambe			✓
Perte soudaine, partielle ou totale, de la vue			✓
Douleur abdominale, nausées ou vomissements, ou masse dans l'abdomen		✓	
Tristesse persistante			✓
Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			✓
Enflure inhabituelle des extrémités		✓	
Masses dans les seins		✓	
Saignements vaginaux imprévus (anormaux)		✓	

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu lors de la prise de **GENERESS**, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conserver à une température de 20 à 25 °C (68 à 77 °F). **Garder le produit hors de la portée des enfants.**

Les quatre comprimés **non hormonaux** bruns contiennent du fumarate de fer. Une trop grande quantité de fumarate de fer peut causer des effets néfastes graves chez un enfant. Il faut s'assurer d'entreposer et de jeter les comprimés actifs et les comprimés non hormonaux de façon sécuritaire.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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

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

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse 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

On peut obtenir la version la plus récente de ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en visitant le site www.allergan.ca ou en communiquant avec Allergan Inc. au 1-800-668-6424.

Ce dépliant a été rédigé par :

Allergan Inc.
Markham, Ontario
Canada L6G 0B5

Date de rédaction : 31 janvier 2020