

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Tri-Cira 21

Pr Tri-Cira 28

Comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol

0,18 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol
0,215 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol
0,25 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol

Norme Apotex

Contraceptif oral

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de préparation :
17 novembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 230304

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.....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	30
SURDOSAGE	36
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	36
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	39
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	39
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	41
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	41
ESSAIS CLINIQUES.....	43
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	47
TOXICOLOGIE	48
RÉFÉRENCES	57
ARTICLES PERTINENTS	59
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS.....	62

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Tri-Cira 21

Pr Tri-Cira 28

Comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol

0,18 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol
 0,215 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol
 0,25 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol

Norme Apotex

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 0,18 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.
	Comprimés à 0,215 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, laque d'aluminium bleu FD&C n° 1, laque d'aluminium bleu FD&C n° 2, laque d'aluminium jaune FD&C n° 5, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.
	Comprimés à 0,25 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, laque d'aluminium bleu FD&C n° 1, laque d'aluminium bleu FD&C n° 2, laque d'aluminium jaune FD&C n° 6, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Tri-Cira 21 et 28 en comprimé sont indiqués pour :

- la prévention de la grossesse.
- le traitement de l'acné vulgaire modérée chez les femmes âgées de 15 ans ou plus qui ne présentent aucune contre-indication connue aux contraceptifs oraux, après la survenue des

premières règles et qui souhaitent prévenir une grossesse.

CONTRE-INDICATIONS

- Épisode actuel ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thrombo-emboliques.
- États thrombophiliques connus.
- Épisode actuel ou antécédents de troubles cérébrovasculaires.
- Épisode actuel ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie.
- Antécédents ou prodromes actuels de thrombose (p. ex. accident ischémique transitoire, angine de poitrine).
- Affection hépatique évolutive, ou épisode actuel ou antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes.
- Utilisation concomitante avec un traitement contre le virus de l'hépatite C (VHC) associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Cancer du sein connu ou soupçonné.
- Cancer de l'endomètre ou autre néoplasie œstrogénodépendante connue ou soupçonnée.
- Saignement vaginal anormal non diagnostiqué.
- Toute lésion oculaire provenant d'une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel.
- Grossesse établie ou soupçonnée.
- Valvulopathie cardiaque avec complications.
- Ictère stéroïdodépendant, ictère cholestatique ou antécédents d'ictère gravidique.
- Présence ou antécédents de migraines avec aura focale.
- Épisode actuel ou antécédents de pancréatite si associée à une hypertriglycémie grave.
- Présence de facteurs de risque graves ou multiples de thrombose veineuse ou artérielle tels que :
 - valeurs persistantes de tension artérielle systolique ≥ 160 mm Hg ou de tension artérielle diastolique ≥ 100 mm Hg;
 - prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que la mutation du facteur V Leiden avec résistance à la protéine C activée (PCA), un déficit en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S, une hyperhomocystéinémie (p. ex. due aux mutations MTHFR C677T ou A1298), une mutation G20210A du gène de la prothrombine, ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticardioline, anticoagulant lupique);
 - dyslipoprotéinémie grave
 - femme âgée de plus de 35 ans qui fume;
 - diabète avec atteinte vasculaire;
 - intervention chirurgicale majeure associée à un risque accru de thrombo-embolie postopératoire;
 - immobilisation prolongée.

- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de sa préparation ou à un composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme augmente le risque d'événement cardiovasculaire grave associé à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés. Ce risque augmente avec l'âge, particulièrement chez les femmes âgées de plus de 35 ans, et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Pour cette raison, les femmes âgées de plus de 35 ans qui fument ne doivent pas utiliser des contraceptifs oraux combinés, y compris Tri-Cira 21 et Tri-Cira 28 (voir ci-dessous la section **Appareil cardiovasculaire**).

Les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/sida. Pour la protection contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane **EN MÊME TEMPS** que les contraceptifs oraux.

Généralités

Interrompre l'administration du médicament dès le premier signe de l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- A. **Troubles thrombo-emboliques ou cardiovasculaires** tels que : thrombophlébite, embolie pulmonaire, troubles cérébrovasculaires, ischémie myocardique, thrombose mésentérique ou thrombose rétinienne.
- B. **États qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire** (p. ex. immobilisation après un accident ou alitement pendant une longue maladie). D'autres méthodes non hormonales de contraception doivent être utilisées jusqu'à ce que l'utilisatrice reprenne ses activités normales. Quant à l'utilisation des contraceptifs oraux lorsqu'on envisage une intervention chirurgicale, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations péri-opératoires**.
- C. **Déficiences visuelles, partielles ou complètes.**
- D. **Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques.**
- E. **Céphalée intense d'étiologie inconnue ou aggravation des migraines pré-existantes.**
- F. **Augmentation des crises d'épilepsie.**

Les renseignements suivants proviennent d'études sur les contraceptifs oraux combinés (COC) :

Bien que le risque de morbidités graves et de mortalité soit réduit chez les femmes en bonne santé sans facteurs de risque sous-jacents, l'utilisation de COC est associée à des risques accrus de plusieurs affections graves, notamment : infarctus du myocarde, thrombo-embolie, accident vasculaire cérébral, néoplasie hépatique et maladie de la vésicule biliaire. Ce risque de morbidités et de mortalité augmente de manière significative s'il est associé à d'autres facteurs de risque tels que l'hypertension, les hyperlipidémies, l'obésité et le diabète. D'autres exemples d'affections médicales qui ont été associées à des événements indésirables circulatoires comprennent : lupus érythémateux disséminé¹, syndrome hémolytique et urémique²⁻⁴, maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)⁵, drépanocytose⁶, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire^{7,8}.

L'apparition ou l'aggravation des affections présentées ci-dessous ont été signalées durant la grossesse ou lors de la prise de COC, bien qu'un lien direct n'ait pas été clairement établi avec la prise de COC. Ces affections sont : porphyrie⁹, lupus érythémateux disséminé¹⁰, syndrome hémolytique et urémique¹¹, chorée de Sydenham^{12,13}, herpes gestationis^{14,15} et perte auditive liée à l'otospongiose¹⁶.

Dans cette section, les renseignements proviennent principalement d'études menées chez des femmes qui utilisaient des COC à plus forte concentration en œstrogènes et en progestatifs que ceux couramment utilisés aujourd'hui. L'effet de l'utilisation à long terme de COC moins dosés en œstrogènes comme en progestatifs et administrés oralement reste à déterminer.

Cancérogénicité et mutagenèse

Cancer du sein

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

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

Cancer du col de l'utérus

Pour le cancer du col de l'utérus, le facteur de risque le plus important est une infection persistante à papillomavirus humain (PVH). Des études épidémiologiques ont indiqué que l'utilisation à long terme des COC peut apporter une contribution supplémentaire à ce risque accru, mais une controverse persiste quant à savoir dans quelle mesure cette constatation serait attribuable à des facteurs confusionnels, tels que le dépistage du cancer du col de l'utérus ou les comportements sexuels, dont l'utilisation de contraceptifs de barrière.

Carcinome hépatocellulaire

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

Appareil cardiovasculaire

Facteurs prédisposant à la coronaropathie

Le tabagisme augmente le risque d'événement cardiovasculaire grave et de mortalité associé à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés (COC). Ce risque augmente avec l'âge, particulièrement chez les femmes âgées de plus de 35 ans, et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Pour cette raison, les femmes âgées de plus de 35 ans qui fument ne doivent pas utiliser des COC, y compris Tri-Cira 21 et Tri-Cira 28.

D'autres femmes présentent indépendamment un risque élevé de maladie cardiovasculaire, notamment les femmes atteintes de diabète, d'hypertension ou d'anomalies du métabolisme des lipides, ou qui ont des antécédents familiaux de ces affections. On ignore si les contraceptifs oraux augmentent ou non ce risque.

Chez les femmes non-fumeuses et à faible risque, de n'importe quel âge, les avantages de l'utilisation des contraceptifs oraux l'emportent sur le risque éventuel de maladie cardiovasculaire associé aux préparations à faible dose. Par conséquent, on peut leur prescrire des contraceptifs oraux jusqu'à l'âge de la ménopause.

Hypertension

Les femmes atteintes d'hypertension essentielle et dont la tension artérielle est bien maîtrisée peuvent prendre des contraceptifs oraux, mais seulement si elles font l'objet d'une surveillance médicale étroite. S'il y a élévation significative et persistante de la tension artérielle à quelque moment que ce soit au cours du traitement par des contraceptifs oraux, il est nécessaire d'interrompre le traitement et de prescrire une autre méthode de contraception, qu'il s'agisse d'une femme qui avait jusque-là une tension artérielle normale ou d'une femme déjà hypertendue (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Une augmentation de la tension artérielle a été signalée chez des femmes prenant des COC, et cette augmentation est plus probable chez les femmes plus âgées et dans le cas d'une utilisation prolongée.

Système endocrinien et métabolisme

Diabète

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

prennent des contraceptifs oraux.

Lipides et autres effets métaboliques

Sous contraceptifs oraux, une petite proportion de femmes présenteront des modifications lipidiques indésirables. Chez les femmes aux dyslipidémies non maîtrisées, un autre type de contraception devrait être utilisé (voir également la section **CONTRE-INDICATIONS**). Les élévations des triglycérides plasmatiques peuvent conduire à une pancréatite et à d'autres complications.

Tractus gastro-intestinal

Bien que cela n'ait pas été formellement établi, des études épidémiologiques publiées suggèrent la possibilité d'une association entre l'utilisation de COC et le développement d'une maladie de Crohn ou d'une colite ulcéreuse¹⁷⁻²².

Appareil génito-urinaire

Saignement vaginal

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

Fibromes

On doit surveiller de près les patientes ayant des fibromes (léiomyomes). Une augmentation soudaine du volume des fibromes, une douleur ou une sensibilité au toucher nécessitent l'interruption du traitement par les contraceptifs oraux.

Hématologie

Thrombose et thrombo-embolie veineuses et artérielles

Thrombose et thrombo-embolie veineuses

Des études épidémiologiques ont montré que l'incidence de thrombo-embolie veineuse (TEV) chez les utilisatrices de contraceptifs oraux faiblement dosés en œstrogène (< 50 mcg d'éthinylestradiol) varie entre 20 et 40 cas environ pour 100 000 années-femmes, mais cette estimation du risque varie en fonction du progestatif. Ce risque est à comparer à celui de 5 à 10 cas pour 100 000 années-femmes chez les non-utilisatrices.

Comparativement à sa non-utilisation, l'utilisation d'un contraceptif oral combiné (COC) quel qu'il soit s'accompagne d'une augmentation du risque de TEV. Le risque accru de TEV est le plus élevé au cours de la première année de la prise d'un COC ou lors de la réinstauration (après un intervalle sans pilule d'au moins 4 semaines) du même, ou d'un autre COC. Ce risque accru est moins élevé que celui de TEV associé à la grossesse, lequel se situe à environ 60 cas pour 100 000 grossesses. La TEV est mortelle dans 1 à 2 % des cas²³.

Si l'on soupçonne une prédisposition héréditaire ou acquise à la TEV, la patiente doit être orientée vers un spécialiste pour des conseils avant qu'une décision soit prise quant à l'utilisation d'un quelconque COC.

Thrombose et thrombo-embolie artérielles

L'utilisation des COC augmente le risque d'événements thrombotiques artériels et de thrombo-embolie artérielle (TEA). Les événements signalés incluent l'infarctus du myocarde et des événements cérébrovasculaires (accident vasculaire ischémique et hémorragique, accident ischémique transitoire).

Ce risque d'événements thrombotiques et thrombo-emboliques artériels augmente encore plus chez les femmes présentant des facteurs de risque sous-jacents. Il faut être prudent lors de la prescription de contraceptifs oraux combinés chez les femmes présentant des facteurs de risque d'événements thrombotiques et thrombo-emboliques artériels.

Autres facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse ou artérielle ou d'accident vasculaire cérébral

Les autres facteurs de risque global de thrombo-embolie veineuse ou artérielle comprennent, mais sans s'y limiter, l'âge, l'obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m²), les antécédents personnels, les antécédents familiaux (la survenue d'une TEV ou d'une TEA chez un parent direct à un âge relativement précoce peut indiquer une prédisposition génétique) et le lupus érythémateux disséminé. Si l'on soupçonne une prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombo-embolie veineuse ou artérielle, la patiente doit être orientée vers un spécialiste pour des conseils avant qu'une décision soit prise quant à l'utilisation d'un quelconque COC. Le risque de TEV/TEA peut augmenter temporairement en raison d'une immobilisation prolongée, d'une intervention chirurgicale majeure ou d'un traumatisme. Dans ces situations, il est conseillé d'interrompre l'administration de COC (au moins 4 semaines à l'avance dans le cas d'une intervention chirurgicale programmée) et de ne reprendre le traitement qu'après 2 semaines de reprise totale des activités. De même, les patientes présentant des varices ou ayant un plâtre à un membre inférieur doivent être étroitement surveillées. Les autres facteurs de risque comprennent le tabagisme (un tabagisme important ainsi que l'âge accentuent encore plus ce risque, notamment chez les femmes de plus de 35 ans), la dyslipoprotéïnémie, l'hypertension, la migraine, la valvulopathie cardiaque et la fibrillation auriculaire.

Les facteurs biochimiques pouvant indiquer une prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle comprennent une résistance à la protéine C active (PCA), une hyperhomocystéïnémie, un déficit en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S et la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipines, anticoagulant lupique).

Post-partum

Étant donné que la période post-partum immédiate est également associée à un risque accru de thrombo-embolie, les contraceptifs oraux ne devraient être instaurés qu'à l'issue des quatre premières semaines suivant l'accouchement, chez les femmes qui choisissent de ne pas allaiter (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Recommandations spéciales concernant l'administration**).

Après un avortement/une fausse couche

Après un avortement ou une fausse couche survenant à 20 semaines ou plus de gestation, les contraceptifs hormonaux peuvent être instaurés au jour 21 après l'avortement ou au premier jour des premières menstruations spontanées, selon la première éventualité (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Recommandations spéciales concernant l'administration**).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Une altération aiguë ou chronique de la fonction hépatique peut nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à ce que les marqueurs de la fonction hépatique soient revenus à la normale.

Ictère

Dans le cas des femmes ayant des antécédents d'ictère, y compris d'ictère cholestatique durant la grossesse, on ne devrait prescrire des contraceptifs oraux qu'avec grande précaution et sous étroite surveillance. Une cholestase liée aux contraceptifs oraux a été documentée chez des femmes ayant des antécédents de cholestase gravidique. Chez les femmes ayant des antécédents de cholestase, cette affection peut se reproduire lors d'une utilisation subséquente de contraceptifs hormonaux.

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

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

Maladie de la vésicule biliaire

Les patientes prenant des contraceptifs oraux ont un plus grand risque de développer une maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale au cours de la première année d'utilisation. Ce risque peut doubler après quatre ou cinq années d'utilisation. Des affections de la vésicule biliaire, y compris la cholécystite et la cholélithiase, ont été signalées avec l'utilisation de contraceptifs oraux.

Nodules hépatiques

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

Hépatite C

L'utilisation de Tri-Cira 21 et Tri-Cira 28 doit être interrompue avant de commencer un traitement contre le virus de l'hépatite C (VHC) associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Au cours d'essais cliniques portant sur l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, les cas de hausses du taux d'ALAT de 5 à plus de 20 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été significativement plus fréquents chez les femmes en bonne santé et les femmes infectées par le VHC prenant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les COC. On conseille aux médecins de consulter les renseignements thérapeutiques des traitements concomitants contre le VHC associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir pour en savoir plus sur la façon de recommencer Tri-Cira 21 et Tri-Cira 28.

Système immunitaire

Œdème de Quincke

Des œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber des symptômes d'œdème de Quincke, en particulier chez les femmes qui ont un œdème de Quincke héréditaire²⁴⁻²⁷.

Système nerveux

Migraine et céphalée

L'apparition ou l'exacerbation d'une migraine ou l'apparition d'une céphalée inhabituelle récurrente, persistante ou intense, exigent l'interruption de la prise de contraceptifs oraux et un bilan étiologique. Les femmes présentant des céphalées migraineuses et prenant des contraceptifs oraux peuvent être à risque accru d'accident vasculaire cérébral (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Ophthalmologie

Troubles oculaires

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

Lésions oculaires

On a signalé des cas cliniques de thrombose rétinienne associée à l'utilisation de contraceptifs oraux. Les contraceptifs oraux devraient être interrompus en cas de perte inexplicquée et transitoire partielle ou totale de la vue, de survenue d'une exophtalmie ou d'une diplopie, d'un œdème papillaire ou de lésions vasculaires rétinienne. Un diagnostic devrait être immédiatement posé et des mesures thérapeutiques adéquates entreprises.

Considérations périopératoires

Complications thrombo-emboliques postopératoires

Une augmentation du risque relatif de complications thrombo-emboliques postopératoires (passant d'un facteur deux à quatre) a été signalée lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux. Le risque relatif de thrombose veineuse chez les femmes qui présentent des affections prédisposantes est le double de celui des femmes qui ne présentent pas de telles affections médicales.

Il faut interrompre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et recourir à une autre méthode de contraception au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale programmée qui présente un risque accru de thrombo-embolie et pendant une immobilisation prolongée. Après une intervention chirurgicale ou une immobilisation prolongée, il faut attendre la première menstruation qui suit le départ de l'hôpital avant de reprendre le traitement par des contraceptifs hormonaux.

Psychiatrie

Troubles émotionnels

Les patientes ayant des antécédents de troubles émotionnels, surtout de type dépressif, sont plus sujettes à une rechute de la dépression si elles prennent des contraceptifs oraux. Dans les cas de rechute grave, l'essai d'une autre méthode de contraception devrait aider à déterminer s'il existe une relation de cause à effet. Les femmes atteintes de syndrome prémenstruel peuvent avoir une réaction variable aux contraceptifs oraux, allant de l'amélioration des symptômes à l'aggravation de l'affection.

Fonction sexuelle/reproduction

Aménorrhée

En cas d'aménorrhée, la possibilité d'une grossesse doit être exclue.

Chez certaines femmes, le saignement de privation peut ne pas survenir dans l'intervalle sans pilule. Si le COC a été pris selon les instructions, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si le COC n'a pas été pris selon les instructions avant la première absence de saignement de privation, ou si deux saignements de privation ne surviennent pas, la possibilité d'une grossesse doit être exclue avant de poursuivre la prise du COC.

Les femmes ayant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou d'irrégularité menstruelle peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après l'interruption du traitement œstroprogestatif.

L'aménorrhée qui persiste pendant 6 mois ou plus après l'interruption du traitement, surtout si elle s'accompagne de galactorrhée, justifie une évaluation approfondie de la fonction hypothalamo-hypophysaire.

Retour à la fécondité

Après avoir cessé de prendre des contraceptifs oraux, la patiente devrait attendre au moins jusqu'à une première menstruation spontanée normale avant d'envisager une grossesse pour permettre de déterminer la date de conception. Dans l'intervalle, une autre méthode de contraception devrait être utilisée.

Réduction d'efficacité

L'efficacité des COC peut diminuer en cas de pilules oubliées, de troubles gastro-intestinaux ou de traitements concomitants (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Peau

Un chloasma peut parfois survenir, particulièrement chez les femmes ayant des antécédents de masque de grossesse. Les femmes ayant une tendance au chloasma devraient éviter l'exposition au soleil et aux rayons ultraviolets quand elles prennent des COC. Bien souvent, le chloasma n'est pas complètement réversible.

Populations particulières

Femmes enceintes

Tri-Cira 21 et Tri-Cira 28 sont contre-indiqués pendant la grossesse. Si une grossesse survient pendant

la prise de Tri-Cira 21 et Tri-Cira 28, il faut interrompre la prise de pilule. Toutefois, en cas de conception accidentelle au cours de l'utilisation des contraceptifs oraux, aucune donnée concluante n'indique que l'œstrogène et le progestatif contenus dans le contraceptif oral auront un effet négatif sur le développement de l'enfant.

Femmes qui allaitent

Les contraceptifs stéroïdiens et/ou leurs métabolites peuvent être excrétés dans le lait maternel. En outre, les contraceptifs hormonaux combinés pris pendant la période post-partum peuvent perturber la lactation en réduisant la quantité et la qualité du lait maternel. Lorsque c'est possible, on doit aviser les mères qui allaitent de ne pas utiliser Tri-Cira 21 et Tri-Cira 28 ou tout autre contraceptif hormonal combiné et d'avoir recours à d'autres modes de contraception jusqu'au sevrage complet du nourrisson.

Enfants (< 16 ans)

L'innocuité et l'efficacité du norgestimate et de l'éthinylestradiol en comprimé ont été établies chez la femme en âge de procréer. Il n'est pas indiqué d'utiliser ce produit avant l'apparition des menstruations.

Personnes âgées (> 65 ans)

L'utilisation de Tri-Cira 21 et Tri-Cira 28 n'est pas indiquée chez la femme après la ménopause.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Examen physique et suivi

Avant toute utilisation de contraceptifs oraux, il faut effectuer une anamnèse et un examen physique complets, y compris la prise de la tension artérielle et le recueil minutieux des antécédents familiaux. En outre, il faut écarter tout trouble du système de coagulation si un membre quelconque de la famille a souffert, à un jeune âge, de maladies thrombo-emboliques (p. ex. thrombose veineuse profonde, AVC, infarctus du myocarde). Les seins, le foie, les membres et les organes pelviens doivent être examinés. Un frottis de Papanicolaou doit être réalisé chez la femme sexuellement active.

La première visite de suivi doit avoir lieu trois mois après la prescription des contraceptifs oraux. Par la suite, un examen doit être effectué au moins une fois par an, ou plus fréquemment si cela est indiqué. L'examen annuel doit comporter les mêmes vérifications et tests que ceux effectués au moment de la première visite (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations du Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique. Selon ces recommandations, les femmes chez qui deux frottis de Papanicolaou consécutifs donnent des résultats négatifs pourraient subir cet examen tous les trois ans jusqu'à l'âge de 69 ans.

Prélèvements de tissus

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

- Thrombophlébite et thrombose veineuse avec ou sans embolie;
- Thrombo-embolie artérielle;
- Embolie pulmonaire;
- Thrombose mésentérique;
- Lésions neuro-oculaires (p. ex. thrombose rétinienne);
- Infarctus du myocarde;
- Thrombose cérébrale;
- Hémorragie cérébrale;
- Hypertension artérielle;
- Tumeurs bénignes du foie;
- Maladies de la vésicule biliaire.

Les effets indésirables ci-dessous ont également été signalés chez les patientes prenant des contraceptifs oraux. Les nausées et les vomissements, effets indésirables les plus fréquents, surviennent chez environ 10 pour cent ou moins des patientes au cours du premier cycle. En règle générale, d'autres effets indésirables surviennent moins fréquemment ou seulement à l'occasion, et sont les suivants :

Appareil cardiovasculaire :	Œdème Légère hausse de la tension artérielle
Appareil génital :	Saignements intermenstruels Microrragies Modification du flux menstruel Dysménorrhée Aménorrhée pendant et après le traitement Candidose vaginale Syndrome rappelant le syndrome prémenstruel Stérilité temporaire après la cessation du traitement Vaginite Hyperplasie endocervicale Augmentation de l'érosion et des sécrétions du col de l'utérus
Néoplasmes :	Tumeur hépatique maligne Cancer du col de l'utérus Augmentation de la taille des léiomyomes utérins Cancer du sein
Sein :	Douleur, sensibilité, grossissement et sécrétion Diminution possible de la lactation si les COC sont instaurés immédiatement après l'accouchement
Peau et tissus sous-cutanés :	Chloasma ou mélasmes pouvant être persistants Éruption cutanée (allergique) Hirsutisme Perte de cheveux

	Érythème polymorphe
	Érythème noueux
	Phénomène de Raynaud
	Éruption hémorragique
	Porphyrie
	Acné
	Séborrhée
	Pemphigoïde (herpes gestationis)
	Urticaire
	Œdème de Quincke
SNC :	Migraine
	Dépression
	Céphalées
	Nervosité
	Étourdissements
	Modifications de la libido
	Chorée
Métabolisme :	Réduction de la tolérance aux glucides
	Modifications pondérales (perte ou gain)
	Modifications de l'appétit
Tractus gastro-intestinal :	Symptômes gastro-intestinaux (comme des crampes abdominales ou des ballonnements)
	Colite
	Pancréatite
Fonction hépatobiliaire :	Ictère cholestatique
	Syndrome de Budd-Chiari
Yeux :	Intolérance aux lentilles cornéennes
	Modification de la courbure cornéenne (accentuation)
	Cataractes
	Névrite optique
	Thrombose rétinienne
Voies urinaires :	Insuffisance rénale
	Syndrome hémolytique et urémique
	Syndrome rappelant la cystite
Autres :	Rhinite
	Troubles auditifs

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des

taux.

L'innocuité du norgestimate et de l'éthinylestradiol en comprimé a été évaluée chez 4 826 femmes saines en âge de procréer ayant reçu au moins une dose de norgestimate et d'éthinylestradiol en comprimé comme méthode contraceptive dans le cadre de six essais cliniques, comprenant deux essais à répartition aléatoire et contrôlés par traitement actif, et quatre essais ouverts et non contrôlés. Dans trois essais, les participantes ont fait l'objet d'un suivi pendant une période pouvant atteindre 24 cycles; dans deux autres essais, elles ont été observées pendant une période pouvant atteindre 12 cycles, et dans un autre essai, elles ont fait l'objet d'un suivi pendant une période pouvant atteindre 6 cycles. Les effets indésirables du médicament signalés le plus souvent, soit par plus de 5 % des participantes, comprenaient les céphalées, les douleurs aux seins et les infections vaginales. Les effets indésirables du médicament signalés par au moins 1 % des patientes traitées par le norgestimate et l'éthinylestradiol en comprimé dans le cadre de ces essais sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Effets indésirables du médicament signalés par au moins 1 % des femmes traitées par le norgestimate et l'éthinylestradiol en comprimé dans le cadre de 6 essais cliniques sur ce produit

Système, appareil ou organe Effet indésirable	% (n = 4 826)
Infections et infestations	
Infection vaginale	7,1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rétention liquidienne	1,4
Troubles psychiatriques	
Modifications de l'humeur	2,1
Nervosité	1,8
Dépression	1,7
Troubles du système nerveux	
Céphalées	31,7
Migraines	1,9
Troubles gastro-intestinaux	
Douleurs abdominales	3,1
Douleurs gastro-intestinales	2,5
Flatulence	1,5
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	
Éruption cutanée	1,4
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	
Douleurs aux seins	7,4
Écoulement génital	3,2
Troubles généraux et réactions au point d'administration	
Cedème	1,0
Investigations	
Gain pondéral	2,3

D'autres effets indésirables du médicament signalés par moins de 1 % des femmes traitées par le norgestimate et l'éthinylestradiol en comprimé (n = 4 826) dans le cadre des essais cliniques décrits ci-dessus sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Effets indésirables du médicament signalés par moins de 1 % des femmes traitées par le norgestimate et l'éthinylestradiol en comprimé dans le cadre de six essais cliniques sur ce produit

Système, appareil ou organe

Effet indésirable

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit, fluctuations pondérales, troubles de l'appétit

Troubles psychiatriques

Trouble de la libido

Troubles vasculaires

Hypertension artérielle

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Alopécie, éruption cutanée commune, décoloration de la peau, érythème

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins

Grossissement des seins, écoulement des seins, irrégularité menstruelle, troubles menstruels

Investigations

Perte de poids

Dans le cadre des essais précités sur le norgestimate et l'éthinylestradiol en comprimé, les détails sur des effets indésirables particuliers du médicament, notamment les nausées, les vomissements, les troubles gastro-intestinaux (signalés sous la forme de nausées ou de vomissements), la dysménorrhée, la métrorragie, le saignement de privation anormal, l'aménorrhée et le syndrome prémenstruel, ont été sollicités ou déterminés à chaque cycle d'après des données sur les caractéristiques des cycles ou des saignements, au moyen par exemple de calendriers menstruels ou de journaux de patientes. Ces effets indésirables ne sont pas présentés dans le tableau 1 et le tableau 2, étant donné que l'incidence de chacun d'entre eux a été signalée séparément pour chaque cycle de traitement et qu'aucune incidence globale par femme n'a été rapportée pour l'ensemble de l'essai. En général, les événements sollicités sont associés à des taux de signalement plus élevés que ceux ayant été signalés de façon spontanée par les participantes.

Le tableau 3 présente les effets indésirables du médicament signalés par cycle par au moins 1 % des femmes traitées par le norgestimate et l'éthinylestradiol en comprimé, au cours du cycle 1. À l'exception du syndrome prémenstruel et de la dysménorrhée, l'incidence de ces effets indésirables du médicament a été plus élevée au cycle 1 et a diminué par la suite au cours des cycles de traitement suivants. L'incidence du syndrome prémenstruel est demeurée relativement stable dans le temps. L'incidence de la dysménorrhée est demeurée relativement stable avec une légère diminution dans le temps (selon les données sur l'incidence recueillies au cours des cycles 1, 3, 6, 12, et 24).

Tableau 3 : Effets indésirables du médicament signalés par au moins 1 % des femmes traitées par le norgestimate et l'éthinylestradiol en comprimé au cours du cycle 1 dans le cadre de six essais cliniques (sauf disposition contraire) sur ce produit

Système, appareil ou organe Effet indésirable	Total des femmes¹ (n)	Cycle 1 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Trouble gastro-intestinal ^{2,3}	1 779	25,9
Nausée ⁴	850	19,1
Vomissements ⁴	850	5,3
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins		
Dysménorrhée ⁵	2 675	37,0
Syndrome prémenstruel ⁵	2 673	32,0
Métrorragie	2 912	22,7
Saignement de privation anormal	2 912	14,8
Aménorrhée ⁴	2 334	1,1

¹ Nombre de femmes présentant des données pour le cycle 1.

² D'après les résultats tirés de deux essais.

³ Déclarés comme des nausées et des vomissements.

⁴ D'après les résultats tirés de trois essais.

⁵ D'après les résultats tirés de cinq essais.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables du médicament qui ont d'abord été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance par les femmes ayant reçu l'association norgestimate/'éthinylestradiol (NGM/EE) sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Effets indésirables du médicament signalés de façon spontanée dans le cadre de la pharmacovigilance par les femmes ayant reçu l'association NGM/EE

Infections et infestations

Infection des voies urinaires

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et les polypes)

Cancer du sein, dysplasie cervicale, néoplasme bénin du sein, adénome hépatique, hyperplasie nodulaire focale, fibroadénome du sein, kyste du sein

Troubles du système immunitaire

Réaction anaphylactique, hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Dyslipidémie

Troubles psychiatriques

Anxiété, insomnie

Troubles du système nerveux

Accident vasculaire cérébral, syncope, convulsion, paresthésie, étourdissements

Troubles oculaires

Thrombose vasculaire rétinienne, déficience visuelle, sécheresse oculaire, intolérance aux lentilles cornéennes

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Vertige

Troubles cardiaques

Infarctus du myocarde, tachycardie, palpitations

Troubles vasculaires

Thrombo-embolie artérielle, thrombose veineuse profonde, bouffées de chaleur, thrombose veineuse¹

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Embolie pulmonaire, dyspnée

Troubles gastro-intestinaux

Pancréatite, distension abdominale, diarrhée, constipation

Troubles hépatobiliaires

Hépatite

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Edème de Quincke, érythème noueux, hirsutisme, sueurs nocturnes, hyperhidrose, réaction de photosensibilité, urticaire, prurit, acné

Troubles musculosquelettiques, osseux et du tissu conjonctif

Spasmes musculaires, douleurs aux extrémités, myalgie, douleur au dos

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins

Kyste ovarien, diminution de la lactation, sécheresse vulvo-vaginale

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Douleur à la poitrine, asthénie

¹ Les termes regroupés pour la thrombose veineuse comprennent le syndrome de Budd-Chiari et la thrombose veineuse hépatique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'administration simultanée de contraceptifs oraux et d'autres médicaments peut modifier la réaction prévue pour chacun des médicaments (voir le tableau 5 et le tableau 6). La réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux, le cas échéant, touchera plus vraisemblablement les préparations à faible dose.

Il est important de vérifier tous les médicaments, d'ordonnance ou en vente libre, y compris les préparations ou remèdes à base de plantes, que prend une femme avant de lui prescrire des contraceptifs oraux.

On conseille aux médecins de consulter les renseignements thérapeutiques des médicaments utilisés en concomitance pour en savoir plus sur les interactions avec les contraceptifs hormonaux ou la possibilité de modifications enzymatiques et le besoin éventuel d'ajuster la posologie.

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

Interactions médicament-médicament

Tableau 5 : Médicaments pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Mécanisme proposé	Intervention suggérée
Antiacides		Diminution de l'absorption intestinale des progestatifs.	Espacer de deux heures la prise de ces médicaments.
Anticonvulsivants	Carbamazépine Acétate d'eslicarbazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Rufinamide Topiramate	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la liaison des progestatifs et de l'éthinylestradiol à la globuline liant les stéroïdes sexuels.	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (50 mcg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode.

Classe de composé	Médicament	Mécanisme proposé	Intervention suggérée
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation entérohépatique, hyperactivité intestinale.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Rifabutine Rifampicine	Accélération du métabolisme des progestatifs. Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Perturbation de la circulation entérohépatique.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux et augmenter le risque d'ictère cholestatique.	
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode.
Hypo-cholestérolémians	Cholestyramine	Peut accélérer l'élimination et altérer l'efficacité.	
	Clofibrate	Diminution de taux sériques élevés de triglycérides et de cholestérol; ce qui réduit l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs du CYP3A administrés en association avec des médicaments contre le VIH/sida	Cobicistat	Peut réduire l'efficacité des contraceptifs à base d'œstrogène.	Utiliser une autre association de médicaments ou une autre méthode.

Classe de composé	Médicament	Mécanisme proposé	Intervention suggérée
Inhibiteurs de la protéase du VHC	Bocéprévir Télaprévir	Mécanisme non confirmé; pourrait être causé par un effet sur les transporteurs gastro-intestinaux qui entraînerait une diminution de l'ASC de l'éthinylestradiol.	L'administration concomitante de télapravir ou de bocéprévir a entraîné une diminution de l'exposition à l'éthinylestradiol. Utiliser des méthodes additionnelles de contraception non hormonale en cas d'administration concomitante de contraceptifs hormonaux et de télapravir ou de bocéprévir.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Nelfinavir Ritonavir Inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Benzodiazépines Barbituriques Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode ou des contraceptifs oraux à dose plus élevée.

Classe de composé	Médicament	Mécanisme proposé	Intervention suggérée
Autres médicaments	Phénylbutazone Antihistaminiques Analgésiques Antimigraineux Vitamine E Modafinil	On a signalé une réduction non confirmée de l'efficacité des contraceptifs oraux.	
	Bosentan	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Envisager de passer à une méthode contraceptive non hormonale ou d'ajouter une méthode de barrière à la contraception orale.
	Colésévélam	On a observé qu'un séquestrant des acides biliaires utilisé en concomitance avec un contraceptif hormonal oral combiné, réduisait de manière significative l'ASC de l'éthinylestradiol.	Prendre le contraceptif 4 heures avant la prise du colésévélam.
	(fos)aprépitant	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser une autre méthode.

Antibiotiques : On a signalé des cas de grossesse lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux en même temps que des antibiotiques, mais des études cliniques sur la pharmacocinétique n'ont pas montré d'effets concordants exercés par les antibiotiques sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes synthétiques.

Tableau 6 : Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol et d'acétaldéhyde.	Utiliser avec prudence.
Alpha-2-adrénergiques	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Efficacité diminuée par les contraceptifs oraux qui augmentent les facteurs de coagulation. Chez certaines patientes, toutefois, l'effet peut être potentialisé.	Utiliser une autre méthode.

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Anticonvulsivants	Tous	Une rétention liquidienne peut augmenter les risques de crises convulsives.	Utiliser une autre méthode.
	Lamotrigine	Des taux de lamotrigine considérablement réduits (en raison de l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine) peuvent provoquer des accès de crises convulsives.	Ajuster la dose du médicament au besoin.
Médicaments antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utiliser des œstroprogestatifs oraux à faible dose ou une autre méthode. Surveiller la glycémie.
Hypotenseurs	Guanéthidine et méthyl dopa	Les œstrogènes sont responsables d'une rétention sodique; les progestatifs n'ont aucun effet.	Utiliser des contraceptifs oraux à faible dose d'œstrogène ou utiliser une autre méthode.
	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 sera peut-être nécessaire d'augmenter la dose du médicament.
	Antipyrine	Altération du métabolisme.	Diminuer la dose du médicament.
	Acide salicylique	Réduction possible des taux plasmatiques (en raison de l'induction de la glucuronidation).	Utiliser avec prudence.
	AAS	L'AAS peut avoir moins d'effet chez les utilisatrices à court terme de contraceptifs oraux.	Chez les patientes recevant un traitement à long terme par l'AAS, une augmentation de la dose d'AAS peut s'avérer nécessaire.
Acide aminocaproïque		Théoriquement, un état d'hypercoagulabilité peut se produire parce que les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter d'utiliser ces deux médicaments en même temps.

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Bêtamimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Ajuster la dose du médicament au besoin. L'arrêt des contraceptifs oraux peut mener à une activité excessive du médicament.
Caféine		Accroissement des effets de la caféine par suite d'une altération du métabolisme hépatique de la caféine.	Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes	Prednisone Prednisolone	Augmentation importante des taux sériques.	Il pourra être nécessaire de diminuer la dose.
Cyclosporine		Il peut y avoir une augmentation de la concentration de cyclosporine et une hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourra être nécessaire de diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		On a signalé que les contraceptifs oraux altéraient le métabolisme des folates.	Il pourra être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou de prendre un supplément.
Mépéridine		Possibilité d'une augmentation de l'effet analgésique et d'une dépression du SNC par suite d'un ralentissement du métabolisme de la mépéridine.	Utiliser cette combinaison avec prudence.
Morphine		Diminution des taux de morphine (en raison de l'induction de la glucuronidation).	Utiliser avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments semblables	Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémique de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou utiliser des contraceptifs oraux à plus faible dose. Si une galactorrhée ou une hyperprolactinémie se présente, utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs de la pompe à protons	Oméprazole	Augmentation possible des taux plasmatiques d'oméprazole (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Effet accru (accélération du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
	Témazépam	Diminution du taux plasmatique de témazépam (en raison de l'induction de la glucuronidation).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Diminution de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les taux de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (d'autres éventuellement)	Accroissement des effets secondaires, p. ex. dépression.	Utiliser avec prudence.
Vitamine B ₁₂		On a signalé que les contraceptifs oraux réduisaient le taux sérique de vitamine B ₁₂ .	Il pourra être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou de prendre un supplément.
Autres médicaments	Sélégiline	Augmentation possible des taux plasmatiques de sélégiline (en raison de l'inhibition du CYP).	Éviter l'emploi concomitant de ce médicament.
	Tizanidine	Augmentation possible des taux plasmatiques de tizanidine (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence.
	Voriconazole	Augmentation possible des taux plasmatiques de voriconazole (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence.

On a étudié l'administration concomitante de plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. ritonavir) et de plusieurs inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. névirapine) avec des contraceptifs hormonaux oraux combinés. Or des changements importants (augmentations et diminutions) de l'ASC moyenne de l'œstrogène et du progestatif, ainsi qu'un risque de modification du métabolisme hépatique, ont été notés dans certains cas. L'efficacité et l'innocuité des contraceptifs oraux peuvent être compromises. Les professionnels de la santé devraient consulter la monographie de chacun des inhibiteurs de la protéase du VIH pour obtenir de plus amples renseignements sur les interactions médicamenteuses de ces produits.

Augmentation des taux hormonaux plasmatiques liée à l'administration concomitante d'autres médicaments :

Certains médicaments et le jus de pamplemousse peuvent faire augmenter les taux plasmatiques d'éthinylestradiol s'ils sont administrés en concomitance. Parmi ceux-ci, on compte :

- l'acétaminophène;
- l'acide ascorbique;
- les inhibiteurs du CYP3A4 (dont l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole, le fluconazole et le jus de pamplemousse);
- certains inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. atazanavir et indinavir);
- les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (dont l'atorvastatine et la rosuvastatine);
- certains inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. l'étravirine).

Administration concomitante contre-indiquée

Il a été montré que l'ombitasvir, le paritaprèvir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (médicaments antiviraux à action directe) sont associés à des hausses du taux d'ALAT de 5 à plus de 20 fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez les femmes en bonne santé et les femmes infectées par le VHC prenant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol comme les COC (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

Interactions médicament-herbe médicinale

Les produits à base d'herbes médicinales contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire l'activité des enzymes hépatiques (cytochrome P450) et du transporteur de la glycoprotéine P, et réduire ainsi l'efficacité des contraceptifs stéroïdiens. Cela peut aussi avoir pour conséquence des saignements intermenstruels.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Les résultats des épreuves de laboratoire doivent être interprétés en tenant compte du fait que la personne prend des contraceptifs oraux. Les épreuves de laboratoire suivantes sont modifiées :

A.	<i>Fonction hépatique</i>	
	Épreuve à la bromosulfophtaléine (BSP)	Augmentation modérée
	ASAT (SGOT) et GGT	Augmentation minime
	Phosphatase alcaline	Augmentation variable
	Bilirubine sérique	Augmentation, particulièrement en cas d'affections prédisposantes ou associées à une hyperbilirubinémie
B.	<i>Coagulation</i>	
	Facteurs II, VII, IX, X, XII et XIII	Augmentation
	Facteur VIII	Légère augmentation
	Agrégation et adhérence des plaquettes	Légère augmentation en réponse aux agents agrégants courants
	Fibrinogène	Augmentation
	Plasminogène	Légère augmentation

	Antithrombine III	Légère diminution
	Temps de Quick	Augmentation
C.	<i>Fonction thyroïdienne</i>	
	Iode protéique (PBI)	Augmentation
	Thyroxine sérique totale (T ₄)	Augmentation
	Thyrotropine (TSH)	Aucun changement
	Fixation de la T ₃ sur résine	Diminution
	Concentration de T ₄ libre	Aucun changement
D.	<i>Exploration fonctionnelle cortico-surrénalienne</i>	
	Cortisol plasmatique	Augmentation
E.	<i>Divers</i>	
	Folate sérique	Diminution occasionnelle
	Hyperglycémie provoquée	Diminution possible
	Réponse insulinémique au glucose	Augmentation légère à modérée
	Réponse du peptide C	Augmentation légère à modérée

Lipoprotéines

De petites modifications dont la portée clinique n'a pas été démontrée peuvent survenir dans les fractions lipoprotéïniques du cholestérol.

Gonadotrophines

L'utilisation de contraceptifs oraux inhibe les taux de LH et de FSH. Attendre au moins 2 semaines après l'arrêt des contraceptifs pour les mesurer.

AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES CONTRACEPTIFS ORAUX

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

1. Les contraceptifs oraux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'endomètre et des ovaires.
2. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité des affections bénignes du sein, ce qui réduit le nombre de biopsies du sein.
3. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité de kystes ovariens fonctionnels.
4. Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive.
5. L'utilisation des contraceptifs oraux peut réduire la gravité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel et atténuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres affections liées aux hormones androgènes. Tri-Cira 21 et Tri-Cira 28 (norgestimate et éthinylestradiol) en comprimé est également utilisé dans le traitement de l'acné modérée chez les femmes qui sont en mesure de prendre des contraceptifs oraux.
6. Les contraceptifs oraux réduisent l'incidence de la maladie inflammatoire pelvienne aiguë et ainsi le risque de grossesse ectopique.

7. Les contraceptifs oraux ont un potentiel d'effets bénéfiques sur l'endométrirose.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTES SUR LA FAÇON DE PRENDRE LA PILULE CONTRACEPTIVE

1. LISEZ CES INSTRUCTIONS

- avant de commencer à prendre la pilule; et
- chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

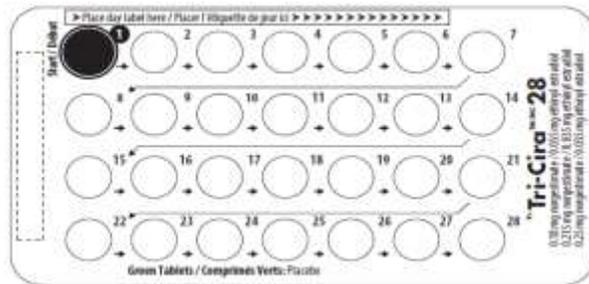
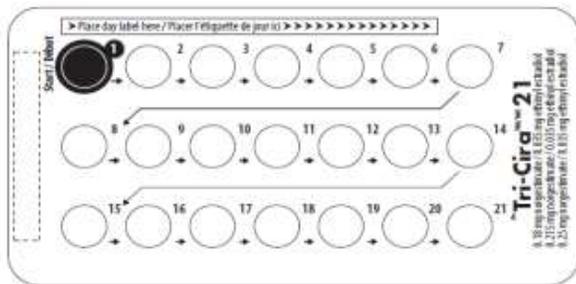
2. REGARDEZ VOTRE PLAQUETTE DE PILULES pour voir si elle contient 21 ou 28 pilules :

- Plaquette de 21 pilules : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et aucune pilule à prendre pendant une semaine; ou
- Plaquette de 28 pilules : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et sept pilules inactives (sans hormones), pour ne pas perdre l'habitude, à prendre chaque jour pendant une semaine.

VÉRIFIEZ ÉGALEMENT la notice de la plaquette pour les instructions indiquant 1) où commencer et 2) dans quel sens continuer.

Plaquette de pilules de 21 jours

Plaquette de pilules de 28 jours



3. Il pourrait être préférable d'utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gel) pendant les sept premiers jours du premier cycle d'utilisation de la pilule. Il s'agit là d'une méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos pilules, le temps de vous y habituer.
4. **En cas de traitement médical quelconque, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux.**
5. **DE NOMBREUSES FEMMES ONT DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU TACHETURES OU ONT LA NAUSÉE AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS.** Si vous vous sentez malade, n'arrêtez pas de prendre la pilule; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. Si la situation ne s'améliore pas, consultez votre médecin ou le personnel de votre clinique.

6. **LE FAIT D'OMETTRE DE PRENDRE VOTRE PILULE PEUT ÉGALEMENT CAUSER DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU TACHETURES**, même si vous prenez plus tard les pilules manquantes. Vous pouvez également avoir des nausées les jours où vous prenez deux pilules pour rattraper les pilules omises.
7. **SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE VOS PILULES, À QUELQUE MOMENT QUE CE SOIT, VOUS POUVEZ DEVENIR ENCEINTE. VOUS COUREZ LE PLUS GRAND RISQUE DE DEVENIR ENCEINTE :**
 - lorsque vous commencez une plaquette en retard; ou
 - lorsque vous omettez de prendre des pilules au début ou à la toute fin de la plaquette.
8. **ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR SOUS LA MAIN :**
 - **UNE MÉTHODE DE CONTRACEPTION AUXILIAIRE** (comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gel) que vous pourrez utiliser si vous omettez de prendre vos pilules; et
 - **UNE AUTRE PLAQUETTE PLEINE.**
9. **SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU LA DIARRHÉE, OU SI VOUS PRENEZ CERTAINS MÉDICAMENTS**, notamment des antibiotiques, vos pilules pourraient ne pas être aussi efficaces qu'elles devraient l'être. Utilisez une méthode auxiliaire, comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gel, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou le personnel de votre clinique.
10. **SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE**, discutez avec votre médecin ou le personnel de votre clinique, des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.
11. **SI VOUS NE TROUVEZ PAS ICI LA RÉPONSE À VOS QUESTIONS, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.**

**QUAND COMMENCER LA PREMIÈRE PLAQUETTE DE PILULES
LISEZ CES INSTRUCTIONS :**

- avant de commencer à prendre la pilule; et
- chaque fois que vous n'êtes pas sûr de savoir quoi faire.

Décidez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, du meilleur jour pour commencer votre première plaquette de pilules. Cette dernière peut contenir 21 pilules (schéma de 21 jours) ou 28 pilules (schéma de 28 jours).

MODE D'EMPLOI DES PLAQUETTES DE 21 JOURS ET DE 28 JOURS

1. **LE PREMIER JOUR DE VOTRE MENSTRUATION (SAIGNEMENT) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE.** Vous pouvez commencer à prendre les pilules n'importe quel jour de votre cycle, jusqu'au sixième. Établissez avec votre médecin le jour où vous commencerez à prendre la pilule. Vous commencerez toujours à prendre votre pilule ce jour-là de la semaine. Votre

médecin peut vous conseiller de commencer à prendre la pilule le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de votre menstruation. Si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules ce jour-là.

2. **SI VOUS UTILISEZ :**

Une plaquette de 21 JOURS :

Avec ce type de contraceptif, vous prenez la pilule pendant 21 jours et vous n'en prenez pas pendant sept jours. Vous ne devez pas passer plus de sept jours de suite sans prendre de pilule.

Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 21 jours. **ENSUITE, NE PRENEZ PAS DE PILULE PENDANT SEPT JOURS.** Commencez une nouvelle plaquette le huitième jour. Vous allez probablement être menstruée au cours des sept jours où vous ne prenez pas la pilule (cette menstruation peut être plus légère et de plus courte durée que vos menstruations habituelles).

Une plaquette de 28 JOURS :

Avec ce type de contraceptif, vous prenez 21 pilules qui contiennent des hormones et sept pilules qui n'en contiennent pas.

Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 28 jours. Commencez une nouvelle plaquette le lendemain **EN PRENANT SOIN DE NE PAS SAUTER DE JOURS.** Votre menstruation devrait survenir au cours des sept derniers jours d'utilisation de cette plaquette.

MODE D'EMPLOI DES PLAQUETTES DE 21 JOURS ET 28 JOURS.

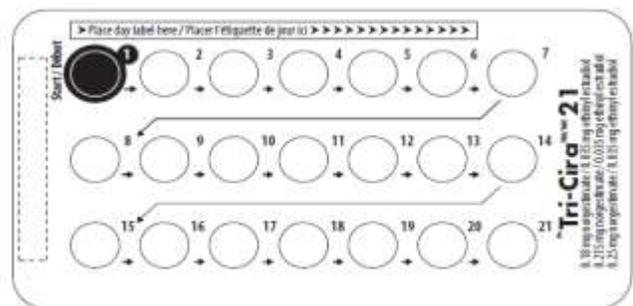
SUIVEZ CE MODE D'EMPLOI ATTENTIVEMENT :

1. **Début jour 1** : Sur la plaquette de pilules, apposez l'étiquette de jours qui commence par le jour 1 de votre cycle menstruel (le jour 1 est la première journée de votre menstruation). Par exemple, si la première journée de votre menstruation est un mardi, apposez l'étiquette qui commence par **MAR** à l'endroit prévu à cet effet.

OU

1. **Début jour 5** : Sur la plaquette de pilules, apposez l'étiquette de jours correspondant au cinquième jour qui suit le début de votre menstruation (comptez 5 jours, y compris la première journée de votre menstruation.) Par exemple, si la première journée de votre menstruation est un samedi, apposez l'étiquette de jours qui commence par **MER** à

Plaquette de 21 jours



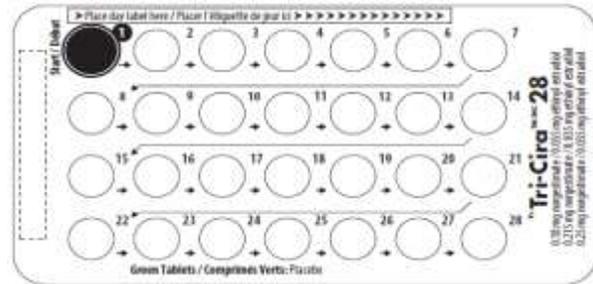
l'endroit prévu à cet effet.

OU

Début le dimanche : Le premier dimanche **qui suit** le début de votre menstruation; si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules **ce jour-là**.

2. Apposez l'étiquette de jours là où vous lisez « Apposez ici l'étiquette des jours ». Le fait d'avoir l'étiquette affichant les jours de la semaine apposée sur la plaquette de pilules vous rappellera qu'il faut prendre votre pilule tous les jours.
3. Pour commencer à prendre les pilules, prenez celle qui se trouve dans le cercle rouge (là où vous lisez le mot **DÉBUT**). Cette pilule devrait correspondre à la journée de la semaine à laquelle vous prenez votre première pilule. Pour retirer la pilule, poussez-la à travers le fond de la plaquette.
4. Le jour suivant, prenez la prochaine pilule de la même rangée, toujours en avançant de gauche à droite (→). Chaque rangée commence le même jour de la semaine.

Plaquette de 28 jours



QUE FAIRE DURANT LE MOIS

1. **PRENEZ UNE PILULE À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE TOUS LES JOURS JUSQU'À CE QUE LA PLAQUETTE SOIT VIDE.**
 - Essayez d'associer la prise de votre pilule à une activité régulière comme un repas ou le fait d'aller au lit.
 - Ne sautez pas de pilule même si vous avez des saignements entre les menstruations ou si vous avez des nausées.
 - Ne sautez pas de pilule même si vous n'avez pas de rapports sexuels fréquents.
2. **LORSQUE VOUS AVEZ TERMINÉ UNE PLAQUETTE**
 - **21 PILULES**
ATTENDEZ SEPT JOURS avant d'en commencer une autre. Vous aurez votre menstruation durant cette semaine-là.
 - **28 PILULES**
Commencez la nouvelle plaquette **LE JOUR SUIVANT**. Prenez une pilule tous les jours. Ne sautez pas de journée entre les deux plaquettes.

QUE FAIRE SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE DES PILULES

Le tableau suivant vous indique ce que vous devez faire s'il vous arrive d'oublier une ou plusieurs de vos pilules anticonceptionnelles. Faites correspondre le nombre de pilules omises et le moment où vous commencez à prendre la pilule selon le type de plaquette de pilules que vous utilisez.

<p style="text-align: center;">DÉBUT UN DIMANCHE OMISSION D'UNE PILULE</p>	<p style="text-align: center;">DÉBUT UN AUTRE JOUR OMISSION D'UNE PILULE</p>
<p>Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.</p>	<p>Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.</p>
<p style="text-align: center;">OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE</p>	<p style="text-align: center;">OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE</p>
<p>Deux premières semaines</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours qui suivent l'omission. <p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours qui suivent l'omission. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. 	<p>Deux premières semaines</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours qui suivent l'omission. <p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours qui suivent l'omission. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.
<p style="text-align: center;">SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC</p>	<p style="text-align: center;">SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC</p>

VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.	VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.
OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS	OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS
<p>N'importe quand au cours du cycle</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours qui suivent l'omission. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.</p>	<p>N'importe quand au cours du cycle</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours qui suivent l'omission. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.</p>

REMARQUE : PLAQUETTE DE 28 JOURS – S'il vous arrive d'oublier l'une des sept pilules inactives (sans hormones, servant simplement à vous faire garder l'habitude de prendre vos pilules) au cours de la quatrième semaine, vous n'avez qu'à jeter de manière sécuritaire la pilule omise. Puis, continuez à prendre une pilule chaque jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide. Vous n'avez pas besoin de recourir à une méthode de contraception auxiliaire.

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

- une méthode de contraception auxiliaire (comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gel) que vous pourrez utiliser si vous oubliez de prendre vos pilules;
- une autre plaquette pleine.

SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE, DISCUTEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

Recommandations spéciales concernant l'administration

Utilisation après une naissance

Étant donné le risque accru de thrombo-embolie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie**), la prise de Tri-Cira 21 et Tri-Cira 28 par les femmes qui choisissent de ne pas allaiter ne doit débuter que quatre semaines après l'accouchement. La possibilité d'une ovulation et d'une conception avant l'instauration du traitement doit également être prise en compte.

Utilisation après un avortement ou une fausse couche

Après un avortement ou une fausse couche survenant avant 20 semaines de gestation, la prise de Tri-Cira 21 et Tri-Cira 28 peut débuter immédiatement. Une méthode supplémentaire de contraception n'est pas nécessaire. Pour information, l'ovulation peut survenir dans les 10 jours qui suivent un avortement ou une fausse couche.

Après un avortement ou une fausse couche survenant à 20 semaines ou plus de gestation, Tri-Cira 21 et Tri-Cira 28 peut être instauré au jour 21 après l'avortement ou au premier jour des premières menstruations spontanées, selon la première éventualité. Nous ne connaissons pas l'incidence d'une ovulation au jour 21 après l'avortement (à 20 semaines de gestation). Une méthode de contraception non hormonale doit être utilisée parallèlement au cours des 7 premiers jours du premier cycle.

SURDOSAGE

En cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle par un enfant, le médecin doit surveiller le patient de près, quoiqu'en général aucun traitement ne soit nécessaire²⁸. Un surdosage peut entraîner des nausées accompagnées de vomissements et un saignement de privation peut survenir chez les femmes. Il n'y a pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Contraception orale

Le principal mode d'action de Tri-Cira 21 et Tri-Cira 28 en comprimé est l'inhibition de l'ovulation. De plus, d'autres effets de son administration (p. ex. une modification de l'endomètre et l'épaississement de la glaire cervicale) semblent entraver l'implantation de l'œuf et la conception.

Des études évaluant l'effet de l'association sur les caractéristiques de la glaire cervicale, les taux d'hormones ainsi que sur l'endomètre ont donné des résultats concordant avec le mode d'action connu de cette association (soit la suppression de l'ovulation).

Acné

L'acné est une maladie de la peau liée au taux d'androgènes et présentant une étiologie plurifactorielle. L'augmentation du taux sérique de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (PPSS), qui est le vecteur principal de la testostérone chez la femme, est l'indicateur d'un effet anti-androgène potentiel lié à l'utilisation des contraceptifs oraux. Il a été démontré que l'usage combiné de l'éthinylestradiol et du norgestimate augmente le taux de PPSS tout en diminuant le taux de testostérone libre chez les femmes en bonne santé. La combinaison d'éthinylestradiol et de norgestimate que contiennent les comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol est associée à une diminution de l'intensité de l'acné faciale chez les femmes en bonne santé qui présentent ce problème de peau.

Pharmacodynamie

Dans toutes les études, on a constaté que le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol élevait les concentrations des HDL. L'association norgestimate-éthinylestradiol a présenté une androgénie minimale. Les concentrations de protéine porteuse des stéroïdes sexuels ont été augmentées, et la testostérone n'a pas été facilement déplacée de ses récepteurs par le norgestimate.

Pharmacocinétique

Des recherches sur le norgestimate en monothérapie et sur les comprimés associant le norgestimate à l'éthinylestradiol ont été menées afin d'étudier la pharmacocinétique du médicament dans ses formes administrées par voie orale.

Absorption

On a montré que le norgestimate et l'éthinylestradiol contenus dans les comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol administrés par voie orale sont absorbés rapidement. La concentration plasmatique maximale (C_{max}), l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique par rapport au temps (ASC), le temps mis à atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) et la demi-vie ($t_{1/2}$) du norgestimate et de l'éthinylestradiol ont été les suivants :

		Norgestimate à 0,250 mg en comprimé (bleu) x 2	Norgestimate à 215 mg en comprimé (bleu clair) x 2	Norgestimate à 180 mg en comprimé (blanc) x 2
$C_{\max} \pm \text{É-T}$	- Norgestimate - Éthinylestradiol	278 ± 140 pg/mL 119 ± 50 pg/mL	529 ± 220 pg/mL 113 ± 39 pg/mL	778 ± 420 pg/mL 117 ± 56 pg/mL
T_{\max}	- Norgestimate - Éthinylestradiol	1,1 h 1,8 h	1,2 h 1,8 h	1,1 h 1,9 h
$ASC \pm \text{É-T}$	- Norgestimate	1 064 ± 425 h•pg/mL	1 649 ± 604 h•pg/mL	2 264 ± 962 h•pg/mL
	- Éthinylestradiol	984 ± 476 h•pg/mL	873 ± 489 h•pg/mL	815 ± 450 h•pg/mL
$t_{1/2}$	- Norgestimate	6,5 h	7,6 h	5,3 h
	- Éthinylestradiol	7,3 h	4,3 h	5,5 h

Distribution

On a montré pour le norgestimate, comme pour l'éthinylestradiol, un fort taux de fixation aux protéines plasmatiques (à 99 %, tel que déterminé *in vitro* pour le norgestimate); ce résultat concorde avec les rapports d'études sur les autres agents progestatifs.

Élimination

On a montré que l'élimination du norgestimate n'est pas affectée par l'éthinylestradiol. Tandis qu'une certaine excrétion biliaire et une circulation enterohépatique s'observent avec le norgestimate (semblables à celles observées avec les autres stéroïdes contraceptifs)^{29,30}, l'élimination est principalement rénale²⁹⁻³¹.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du norgestimate et de l'éthinylestradiol en comprimé ont été établies chez la femme en âge de procréer. Il n'est pas indiqué d'utiliser ce produit avant l'apparition des menstruations.

Personnes âgées

L'utilisation de Tri-Cira 21 et Tri-Cira 28 n'est pas indiquée chez la femme après la ménopause.

Insuffisance hépatique

Les effets de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques du norgestimate et de l'éthinylestradiol en comprimé n'ont pas été étudiés. Cependant, il est possible que les hormones stéroïdiennes soient mal métabolisées chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Les effets de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques du norgestimate et de l'éthinylestradiol en comprimé n'ont pas été étudiés.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C. Laisser le contenu dans son emballage protecteur et dans sa boîte pour le protéger de la lumière jusqu'à son utilisation. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tri-Cira 21 et Tri-Cira 28 en comprimé sont offerts sous les formes suivantes :

Plaquette de 21 jours contenant :

7 comprimés BLANCS renfermant chacun 0,18 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol. Les comprimés sont blancs, ronds et biconvexes. Ils portent l'inscription « C » sur un côté et « 21 » sur l'autre.

7 comprimés BLEU CLAIR renfermant chacun 0,215 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol. Les comprimés sont bleu clair, ronds et biconvexes. Ils portent l'inscription « C » sur un côté et « 22 » sur l'autre.

7 comprimés BLEUS renfermant chacun 0,25 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol. Les comprimés sont bleus, ronds et biconvexes. Ils portent l'inscription « C » sur un côté et « 23 » sur l'autre.

Plaquette de 28 jours contenant :

7 comprimés BLANCS renfermant chacun 0,18 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol. Les comprimés sont blancs, ronds et biconvexes. Ils portent l'inscription « C » sur un côté et « 21 » sur l'autre.

7 comprimés BLEU CLAIR renfermant chacun 0,215 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol. Les comprimés sont bleu clair, ronds et biconvexes. Ils portent l'inscription « C » sur un côté et « 22 » sur l'autre.

7 comprimés BLEUS renfermant chacun 0,25 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol. Les comprimés sont bleus, ronds et biconvexes. Ils portent l'inscription « C » sur un côté et « 23 » sur l'autre.

7 comprimés VERTS renfermant des ingrédients inertes. Les comprimés sont verts, ronds et biconvexes, et ne portent aucune inscription.

Chaque comprimé blanc Tri-Cira 21 et Tri-Cira 28 contient 0,18 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol. Chaque comprimé blanc contient aussi les ingrédients suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé bleu clair Tri-Cira 21 et Tri-Cira 28 contient 0,215 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol. Chaque comprimé bleu clair contient aussi les ingrédients suivants : cellulose

microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, laque d'aluminium bleu FD&C n° 1, laque d'aluminium bleu FD&C n° 2, laque d'aluminium jaune FD&C n° 5, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé bleu Tri-Cira 21 et Tri-Cira 28 contient 0,25 mg de norgestimate plus 0,035 mg d'éthinylestradiol. Chaque comprimé bleu clair contient aussi les ingrédients suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, laque d'aluminium bleu FD&C n° 1, laque d'aluminium bleu FD&C n° 2, laque d'aluminium jaune FD&C n° 6, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé vert contient les ingrédients inertes suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, laque d'aluminium bleu FD&C n° 2, oxyde de titane jaune, polysorbate, stéarate de magnésium et triacétine.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

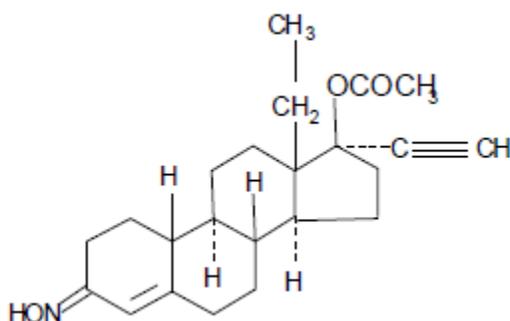
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

1. SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Norgestimate :

Nom chimique : 18,19-dinor-17-prégn-4-en-20-yn-3-one,17-(acétyloxy)-13-éthyl-,oxime,(17 α)-(+) -

Formule développée :



Masse moléculaire : 369,50 g/mol

Formule moléculaire : C₂₃H₃₁NO₃

Description :

Le norgestimate est une poudre blanche ou presque blanche.

Point de fusion : entre 214 °C et 218 °C.

Solubilité :

Solvant	Valeur de solubilité (mg/kg)
Eau	Pratiquement insoluble
Hexane	< 290
Oxyde de diéthyle	< 5 000
Méthanol	< 3 000

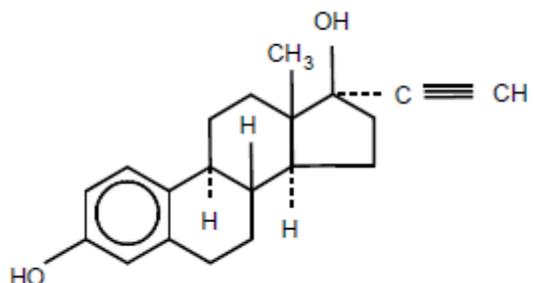
On n'a pas déterminé ses valeurs de pKa en raison de sa faible solubilité dans l'eau.

Rotation optique : +42,0° et +50,0°.

Éthinylestradiol :

Nom chimique : 19-nor-17 α -prégnane-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol

Formule développée :



Masse moléculaire : 296,40 g/mol

Formule moléculaire : C₂₀H₂₄O₂

Description :

L'éthinylestradiol est une poudre cristalline blanche ou légèrement jaunâtre. Il est pratiquement insoluble dans l'eau et très soluble dans l'éthanol (à 96 %). Il est soluble dans les solutions d'hydroxydes alcalins fixes.

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à dose unique et avec permutation de trois groupes portant sur Tri-Cira (Apotex Inc.) et Tri-Cyclen® (Janssen Inc.) a été menée chez des volontaires féminins en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez les sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique (N = 20 pour le norgestimate, N = 19 pour l'éthinylestradiol) sont résumées dans les tableaux suivants.

<p align="center">Norgestimate (2 x 0,250 mg norgestimate /0,035 mg éthinyl estradiol) Moyenne géométrique[#] Moyenne arithmétique (CV en %)</p>				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (pg•h/mL)	88,2 94,0 (36,7)	92,8 100,8 (51,9)	95,1	86,8-104,0
ASC _I (pg•h/mL)	101,5 107,2 (33,3)	106,5 114,9 (49,9)	95,3	85,7-105,9
C _{max} (pg/mL)	66,0 72,8 (45,2)	65,0 70,0 (42,2)	101,5	87,9-117,3
T _{max} [§] (h)	0,67 (0,37-1,67)	0,67 (0,25-3,00)		
t _{1/2} [€] (h)	0,59 (29,73)	0,71 (34,08)		
* Tri-Cira (norgestimate/éthinylestradiol) en comprimé à 0,250/0,035 mg (Apotex Inc.) † Tri-Cyclen® (norgestimate/éthinylestradiol) en comprimé à 0,250/0,035 mg (Janssen Inc., Canada) # D'après les moyennes géométriques des moindres carrés. § Exprimé sous forme de médiane (intervalle). € Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

<p style="text-align: center;">Éthinylestradiol (2 x 0,250 mg norgestimate /0,035 mg éthinyl estradiol) Moyenne géométrique[#] Moyenne arithmétique (CV en %)</p>				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (pg•h/mL)	1 513,9 1 563,9 (28,8)	1 604,2 1 655,7 (28,7)	94,4	89,4-99,6
ASC _I (pg•h/mL)	1 586,9 1 641,1 (29,1)	1 682,1 1 738,2 (29,1)	94,3	89,1-99,8
C _{max} (pg/mL)	165,8 175,0 (35,2)	166,6 175,8 (34,7)	99,5	92,3-107,3
T _{max} [§] (h)	1,33 (1,00-1,67)	1,67 (1,00-3,00)		
t _{1/2} [€] (h)	17,55 (30,06)	18,21 (26,64)		
<p>* Tri-Cira (norgestimate/éthinylestradiol) en comprimé à 0,250/0,035 mg (Apotex Inc.) [†] Tri-Cyclen[®] (norgestimate/éthinylestradiol) en comprimé à 0,250/0,035 mg (Janssen Inc., Canada) [#] D'après les moyennes géométriques des moindres carrés. [§] Exprimé sous forme de médiane (intervalle). [€] Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.</p>				

Efficacité clinique du norgestimate et de l'éthinylestradiol en comprimé

Contraception

Dans quatre essais cliniques principaux portant sur le norgestimate et l'éthinylestradiol en comprimé, 4 756 femmes ont terminé 45 244 cycles; on a signalé au total 42 cas de grossesse. Cela représente un taux d'efficacité d'emploi global (efficacité pour l'utilisatrice type) de 1,11 grossesse par 100 années-femmes. Ce taux tient compte des patientes qui n'ont pas pris le contraceptif oral correctement. Pour les différentes études, l'indice de Pearl allait de 0,63 à 1,36.

Acné

Deux essais cliniques multicentriques à double insu et contrôlés par placebo ont démontré que le norgestimate et l'éthinylestradiol en comprimé permettent d'améliorer de manière statistiquement significative tous les paramètres d'efficacité principaux : nombre de lésions inflammatoires, nombre total de lésions et évaluation globale des investigateurs (tableau 7). Pour ce qui a trait aux paramètres d'efficacité secondaires, le norgestimate et l'éthinylestradiol en comprimé ont également démontré une amélioration statistiquement significative de l'auto-évaluation des sujets à l'issue de leur traitement. Le profil des effets indésirables du norgestimate et de l'éthinylestradiol en comprimé au cours de ces deux essais cliniques contrôlés concorde avec les résultats obtenus lors d'études antérieures portant sur le norgestimate et l'éthinylestradiol en comprimé et les risques connus associés à l'usage des contraceptifs oraux.

Tableau 7 : Indications relatives à l'acné vulgaire – Résultats combinés de 2 essais multicentriques contrôlés par placebo Paramètres d'efficacité principaux : population évaluable pour l'analyse d'efficacité

	Norgestimate et éthinyloestradiol en comprimé	PLACEBO	
	N = 163	N = 161	
Âge moyen à l'inclusion	27,3 ans	28,0 ans	
Lésions inflammatoires – Pourcentage moyen de diminution	56,6	36,6	p = 0,0001
Nombre total de lésions – Pourcentage moyen de diminution	49,6	30,3	p = 0,0001
Évaluation globale du traitement par les investigateurs			
- Pourcentage des sujets présentant une amélioration	88,3	64,0	p < 0,001
- Pourcentage des sujets ne présentant pas d'amélioration	11,7	36,0	

Innocuité clinique du norgestimate et de l'éthinylestradiol en comprimé

Étude comparative multicentrique de phase III menée aux États-Unis

Dans une étude comparative d'envergure menée aux États-Unis, 8,6 % (182 sur 2 115) des femmes prenant du norgestimate et de l'éthinylestradiol en comprimé ont abandonné la prise des contraceptifs oraux en raison de manifestations indésirables, tandis que 6,8 % (145 sur 2 132) des femmes recevant le produit contenant du norgestrel ont abandonné à cause de manifestations indésirables. La différence notée entre les groupes n'a pas été significative sur le plan statistique et les manifestations indésirables correspondaient à celles attendues chez les femmes prenant des contraceptifs oraux combinés à faible dose.

Parmi toutes les patientes, 70,50 % (1 491 sur 2 115) recevant le norgestimate et l'éthinylestradiol en comprimé et 67,64 % (1 442 sur 2 132) recevant Triphasil ont signalé au moins une manifestation indésirable pendant l'étude. Les manifestations indésirables observées le plus fréquemment dans le groupe recevant le norgestimate triphasique ont été les céphalées (29,3 %), les infections des voies respiratoires supérieures (12,2 %), la dysménorrhée (11,6 %) et les nausées (10,87 %). Les fréquences de ces effets dans le groupe recevant le norgestrel ont été respectivement de 29,5 %, 11,9 %, 11,9 % et 10,32 %.

Études non comparatives multicentriques de phase III menées aux États-Unis

Dans les résultats combinés de deux études américaines non comparatives, 296 des 1 783 femmes

(16,6 %) ont abandonné l'étude pour des raisons liées à l'emploi du médicament. Seules 77 (4,3 %) ont interrompu la prise du contraceptif oral à cause de saignements.

On peut se faire une idée du profil de tolérance des patientes face aux effets signalés pendant l'administration de norgestimate et d'éthinylestradiol en comprimé en examinant la fréquence des abandons d'études en raison des effets indésirables signalés comme suit.

**FRÉQUENCE DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES MENANT À L'ABANDON DE
L'ÉTUDE (ÉTUDES NON COMPARATIVES COMBINÉES, N = 1 783)**

<u>Manifestation indésirable</u>	<u>Nombre (pourcentage)</u>
Saignements intermenstruels et tachetures	77 (4,32)
Céphalées	54 (3,03)
Nausées et/ou vomissements	39 (2,19)
Troubles menstruels autres que l'aménorrhée, les saignements intermenstruels ou les tachetures	38 (2,13)
Modifications de l'humeur	28 (1,57)
Gain pondéral	23 (1,29)
Rétention liquidienne	21 (1,18)
Troubles gastro-intestinaux	19 (1,07)
Anomalies des résultats de laboratoire	16 (0,90)
Hypertension	13 (0,73)
Autres troubles gynécologiques ou obstétriques	13 (0,73)
Problèmes cutanés	8 (0,45)
Anomalies de l'œil	8 (0,45)
Aménorrhée*	4 (0,22)
Autres	41 (2,30)

* Aux fins des statistiques, la définition de l'aménorrhée est deux cycles consécutifs sans saignement ni tachetures. Selon cette définition, aucune des femmes prenant du norgestimate et de l'éthinylestradiol en comprimé n'a connu d'aménorrhée.

Épreuves de laboratoire

On a recueilli un grand nombre de données cliniques provenant de différentes études. Les changements statistiquement significatifs observés dans les résultats de laboratoire ont été non significatifs sur le plan clinique et correspondaient aux changements attendus lors de l'emploi de contraceptifs oraux à faible dose.

Les changements du profil lipidique sont intéressants en raison de leur lien avec les maladies cardiovasculaires. Le norgestimate et l'éthinylestradiol en comprimé sont associés à un effet indésirable minimal sur les triglycérides, les LDL et le cholestérol total. Contrairement à la plupart des produits approuvés présentement, le norgestimate et l'éthinylestradiol en comprimé sont associés à une augmentation salutaire des taux des HDL et du rapport HDL/LDL³⁶.

Les changements observés sur le plan des analytes relatifs à la thyroïde n'ont pas été significatifs sur le plan clinique et correspondaient aux changements attendus lors de l'emploi de contraceptifs oraux à

faible dose.

Les valeurs moyennes des épreuves de la fonction hépatique diminuaient généralement avec la durée de la prise et concordait avec les résultats obtenus avec d'autres produits à faible dose. Ces valeurs n'ont pas révélé d'effets cliniques défavorables.

Ni les tests de la fonction thyroïdienne, ni ceux de la fonction rénale, ni les analyses hématologiques n'ont révélé de valeurs inhabituelles avec le norgestimate et l'éthinylestradiol en comprimé; la coagulabilité sanguine est restée normale.

Le norgestimate et l'éthinylestradiol en comprimé ont également présenté une androgénie minime. Les taux de protéine porteuse des stéroïdes sexuels ont augmenté et la testostérone n'a pas été facilement délogée de ses récepteurs par le norgestimate.

Comme les progestatifs et les œstrogènes peuvent modifier le métabolisme des glucides, on a étudié ce domaine. Aucun changement important sur le plan clinique n'a été noté dans les taux de glucose sérique ou sanguin chez les sujets à jeun, pas plus que dans les taux d'insuline sanguine correspondantes chez les femmes recevant le norgestimate et l'éthinylestradiol en comprimé. Les mesures de l'hémoglobine glycosylée ont confirmé ces résultats, démontrant l'absence d'altération du métabolisme des glucides.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Contraception orale

Le norgestimate, administré seul ou en association avec l'éthinylestradiol, est un anovulant efficace²⁹. Il est modérément puissant dans les dosages des progestatifs standard effectués *in vivo* mesurant la prolifération endométriale chez des lapines et il bloque effectivement l'ovulation chez le rat, le hamster et le lapin. Chez le rat, ce blocage est en étroite corrélation avec la suppression de la montée de l'hormone lutéinisante du pro-œstrus, l'activité anovulatoire du norgestimate étant surmontée par l'hormone de libération de la lutéinostimuline. Le blocage semble, comme avec les autres progestatifs, être le résultat de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le norgestimate est un progestatif actif lorsqu'il est administré par voie orale ou parentérale et il se lie aux récepteurs progestatifs *in vitro*. Comme les autres progestatifs, le norgestimate inhibe l'action de l'œstrogène sans être lui-même œstrogénique. Des études mesurant la stimulation de la croissance de la prostate antérieure chez le rat, l'aptitude à se lier à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels chez l'humain *in vitro* et les effets sur les taux sériques de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels chez le lapin démontrent que contrairement au lévonorgestrel, le norgestimate n'est pas androgène. De même, il n'inhibe pas l'action de l'androgène chez le rat. On a signalé aucun effet indésirable sur les systèmes endocriniens reproducteur, thyroïdien ou surrénalien des rats ayant reçu du norgestimate par voie orale pendant 7 jours à des doses pouvant atteindre jusqu'à 100 fois la dose clinique. Des études menées *in vitro* indiquent que le norgestimate ne modifie pas directement l'action de l'aromatase ovarienne. Le norgestimate n'agit pas sur le système nerveux central ni sur le système nerveux autonome chez le rat et n'entrave pas les réactions à médiation neuro-végétative de l'appareil cardiovasculaire chez le chien. Des études menées *in vitro* indiquent que le norgestimate n'exerce pas d'activité antimicrobienne contre différents micro-organismes pathogènes. L'éthinylestradiol est un œstrogène puissant qui

stimule l'utérus et le vagin. Sa pharmacologie préclinique est bien définie^{30,32}.

Acné

L'acné est une maladie de la peau liée au taux d'androgènes et présentant une étiologie plurifactorielle. L'augmentation du taux sérique de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (PPSS), qui est le vecteur principal de la testostérone chez la femme, est l'indicateur d'un effet anti-androgène potentiel lié à l'utilisation des contraceptifs oraux. Il a été démontré que l'usage combiné de l'éthinylestradiol et du norgestimate augmente le taux de PPSS tout en diminuant le taux de testostérone libre chez les femmes en bonne santé. La combinaison d'éthinylestradiol et de norgestimate que contiennent les comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol est associée à une diminution de l'intensité de l'acné faciale chez les femmes en bonne santé qui présentent ce problème de peau.

TOXICOLOGIE

Des études de toxicologie ont évalué le norgestimate administré seul ainsi qu'en association avec l'éthinylestradiol chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe²⁹. L'éthinylestradiol a aussi été évalué seul et en association avec des progestatifs stéroïdiens synthétiques chez le rat, le lapin, le chien et le singe^{29,33-35}. Les lésions macroscopiques et microscopiques associées à la prise de la substance ont été minimales et correspondent aux modifications pathologiques habituellement observées lors de l'administration de progestatifs et d'œstrogènes.

Études sur la toxicité aiguë

Souris

Chez les souris HaM/1CR CD-1, on a constaté que la dose létale moyenne (DL₅₀) du norgestimate seul et du norgestimate en association avec l'éthinylestradiol (selon un rapport de 5:1) administrés par voie orale était supérieure à 5 g/kg de poids corporel. Le norgestimate administré seul à raison de 5 g/kg n'a pas entraîné de signes évidents de toxicité, tandis que l'association a donné lieu à des signes transitoires de modification du comportement et a causé la mort d'un animal (une femelle sur 10 femelles et 10 mâles) à la dose de 5 g/kg. L'éthinylestradiol administré seul par voie orale à raison de 5 g/kg a provoqué une période de dépression transitoire et une respiration légèrement pénible (chez les mâles seulement), mais aucun animal n'est mort. Une dose unique de médicament a été administrée en suspension dans la carboxyméthylcellulose ou la carboxyméthylcellulose et l'huile de sésame.

Rats

Chez des rats à capuchon Long-Evans, aucun animal n'est mort et aucun signe évident de toxicité n'a été observé avec le norgestimate administré seul par voie orale à raison de 5 g/kg ou 6,2 g/kg. Le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol (selon un rapport de 5:1) administré par voie orale à raison de 5 g/kg n'a causé la mort d'aucun animal et aucun signe évident de toxicité n'a été observé, à l'exception d'une faible diminution du poids corporel en comparaison des animaux témoins. À l'autopsie, la prostate, les vésicules séminales et les testicules étaient plus petits chez les animaux recevant 5 g/kg de l'association norgestimate-éthinylestradiol que chez les animaux témoins. L'éthinylestradiol administré seul par voie orale a présenté une DL₅₀ de 5,3 g/kg chez les mâles et de 3,2 g/kg chez les femelles. La substance a été administrée en suspension dans la carboxyméthylcellulose.

Chiens

Chez les beagles femelles, le norgestimate administré par voie orale à raison de 5 g/kg n'a causé la mort d'aucun animal et n'a entraîné aucun signe de toxicité. De même que chez les beagles femelles ayant reçu 5 g/kg d'éthinylestradiol par voie orale, aucun animal n'est mort et aucun signe de toxicité n'a été observé. Les médicaments ont été administrés en suspension dans la carboxyméthylcellulose.

L'administration de norgestimate (14,3 mg/kg) en association avec l'éthinylestradiol (2,0 mg/kg) dans l'éthanol administré par injection intraveineuse n'a causé la mort d'aucun animal et les seuls signes de toxicité observés ont été ceux associés à l'intoxication aiguë par l'éthanol qui ont été aussi constatés chez les animaux témoins.

Études de toxicité subaiguë

Rats

Chez les rates à capuchon Long-Evans, le norgestimate administré par voie orale à raison de 10,0, 2,5, 1,0, 0,5 et 0 mg/kg/jour pendant 90 jours n'a causé la mort d'aucun animal; tous les animaux semblaient normaux au 90^e jour. Une observation quotidienne n'a pas révélé de signes de toxicité ni d'effets induits par le médicament. Les résultats de l'examen hématologique se situaient dans la plage des valeurs normales et les résultats de l'examen des urines n'ont révélé aucun signe de toxicité pendant la période du test. L'évaluation biochimique a montré que les éléments du sang étaient normaux au terme de l'étude. On a observé une baisse de la cholestérolémie liée à la dose. Les examens pathologiques macroscopiques et histopathologiques n'ont révélé d'effets toxiques à aucune dose.

Le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol (selon un rapport de 10:1) administré par voie orale à raison de 11,0, 2,75, 1,10 et 0,55 mg/kg/jour pendant 90 jours n'a causé la mort d'aucun animal et aucun signe de toxicité induite par le médicament n'a été observé. Les résultats des analyses de laboratoire et de l'autopsie se situaient tous dans la plage des valeurs normales, bien que les animaux traités aient semblé accuser une fréquence accrue de néphrocalcinose et d'hydronéphrose unilatérale.

Chiens

Des beagles femelles ont reçu des doses de norgestimate administrées par voie orale à raison de 5,0 mg/kg/jour. Aucun animal n'est mort. Les résultats des tests hématologiques ont été normaux, ainsi que les données biologiques, si ce n'est une légère baisse du taux de cholestérol observée en début d'étude chez les animaux ayant reçu les doses les plus élevées. Les examens des urines étaient normaux.

Certains groupes traités ont présenté une baisse du poids des organes ou du ratio poids des organes/poids corporel dans le cas de l'utérus et des ovaires, en comparaison des animaux témoins, et les animaux testés ont présenté une suppression de la lutéinisation et/ou de la maturation folliculaire et une hyperplasie glandulokystique de la vésicule biliaire. On a relevé un degré extrêmement faible de toxicité.

Les beagles femelles ont reçu des doses de norgestimate en association avec l'éthinylestradiol, selon un rapport de 5:1, par voie orale à raison de jusqu'à 5,5 mg/kg/jour pendant 90 jours. Aucun animal n'est mort. Les résultats des tests hématologiques étaient normaux chez les animaux témoins et ceux qui ont reçu de faibles doses (0,28 mg/kg) tandis que le nombre de globules blancs était élevé chez les groupes ayant reçu les deux doses les plus élevées. Les résultats des données biologiques étaient normaux sauf

pour un chien du groupe recevant les doses élevées et pour deux chiens du groupe recevant les doses moyennes qui ont démontré des valeurs d'azote uréique du sang légèrement faibles. Le poids de l'utérus a augmenté et le poids des ovaires a diminué chez les animaux testés en comparaison des animaux témoins. Les animaux traités ont présenté une suppression de la lutéinisation et/ou de la maturation folliculaire et une hyperplasie glandulaire de la vésicule biliaire.

Singes

Les guenons Rhésus recevant du norgestimate par voie orale à des doses de 5,0, 1,50, 0,25 et 0 mg/kg/jour pendant 90 jours n'ont pas présenté de signes de toxicité sur le plan du comportement, du poids corporel, des résultats de l'examen hématologique, de l'examen des urines ou des données biologiques.

L'examen histologique n'a pas révélé de lésions attribuables au médicament. On en est arrivé aux mêmes constatations avec le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol selon un rapport de 10:1, administré par voie orale à des doses de 5,5, 1,65, 0,275 et 0 mg/kg/jour pendant 90 jours, à l'exception des animaux recevant les doses élevées. Ces derniers animaux ont présenté une hypertrophie des glandes muqueuses cervicales et une augmentation de la taille et du nombre des alvéoles de la glande mammaire. Des signes d'hyperplasie et de décollement de l'épithélium endométrial ont également été observés. On a observé une stimulation, liée à la dose, de la sécrétion de la glaire cervicale.

Études de toxicité à long terme

Rats

Les rates adultes Long-Evans ont reçu par voie orale du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol (selon un rapport de 5:1) à des doses de 3,00, 0,60, 0,15 et 0 mg/kg/jour pendant 24 mois. Les groupes recevant le médicament comptaient 70 animaux, et le groupe ne recevant que l'excipient, 110 animaux.

Cent cinq animaux n'ont pas survécu au schéma posologique. Le taux de mortalité le plus élevé a été observé dans le groupe témoin. Chez les rats traités par le médicament, le groupe recevant des doses moyennes a présenté le taux de mortalité le plus bas, tandis que le groupe recevant la dose la plus faible a présenté les taux les plus élevés.

Le poids corporel moyen de tous les groupes traités a diminué légèrement en comparaison des animaux témoins, tandis que la consommation moyenne de nourriture n'a pas été notablement différente. Dans tous les groupes traités, on a observé une baisse légère à modérée du nombre de globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine en comparaison des animaux témoins. Les données biologiques ont accusé une baisse significative des taux sériques de cholestérol dans tous les groupes traités.

Des modifications sur le plan hépatique ont été relevées dans tous les groupes (y compris les animaux témoins) après deux ans. La gravité et la fréquence de ces modifications ont été plus élevées dans les groupes recevant des doses élevées et moyennes que dans les autres groupes. Ces modifications comprenaient : hypertrophie et hyperplasie nodulaires ou généralisées des hépatocytes, foyers hyperplasiques de nécrose d'homogénéisation des hépatocytes, télangiectasies sinusoidales et formation d'hématocystes. Les organes reproducteurs ont présenté peu de signes microscopiques de toxicité du médicament, bien que l'hyperplasie de l'endomètre utérin ait augmenté chez les animaux

traités. La fréquence des tumeurs mammaires bénignes a été plus grande chez les animaux traités que chez les animaux témoins. Toutefois, la fréquence de ces manifestations n'a été significative sur le plan statistique que dans le groupe recevant les doses les plus élevées. À des doses 50 à 1 000 fois la dose administrée chez l'humain, cette association a produit des effets remarquablement semblables à ceux des autres associations œstro-progestatives.

Dans une deuxième étude, des rates Long-Evans ont reçu du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol (selon un rapport de 5:1) à raison de 0,150, 0,0375 et 0,01875 mg/kg/jour (6,5 à 50 fois la dose administrée chez l'humain), du norgestimate seul et de l'éthinylestradiol seul à raison de 0,025 mg/kg/jour (50 fois la dose administrée chez l'humain) ou du d-norgestrel à raison de 0,150, 0,075 et 0,0375 mg/kg/jour (50 fois la dose administrée chez l'humain) pendant 104 semaines. Chaque groupe traité comptait 50 rates; le groupe témoin recevant l'excipient comptait 100 animaux. Le taux de mortalité global a été de 55,9 % et on n'a pas observé de différences entre les groupes. Des modifications transitoires mineures ont été observées en ce qui a trait à la consommation de nourriture et au poids corporel en début d'étude. Des examens hématologiques périodiques n'ont pas présenté de déviations par rapport à la normale, sauf en ce qui a trait à une légère baisse de l'hématocrite dans les groupes recevant les doses élevées de norgestimate en association avec l'éthinylestradiol. L'ensemble des données biologiques mesurées a mis en évidence des variations importantes associées au vieillissement dans tous les groupes. Les seules modifications significatives sur le plan statistique ont été une baisse des taux de cholestérol dans les groupes recevant des doses élevées d'éthinylestradiol seul et de norgestimate en association avec l'éthinylestradiol, ainsi qu'une élévation des taux de triglycérides dans tous les groupes recevant l'association médicamenteuse. On n'a pas observé de différence significative entre les rats témoins et les rats testés en ce qui a trait aux tumeurs bénignes ou malignes.

Chiens

Des beagles femelles adultes ont reçu par voie orale du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol à des doses de 0,60 mg/kg/jour (16 chiens) et de 0,15, 0,06 et 0 (excipient seulement) mg/kg/jour (20 animaux par groupe) pendant deux ans. Ces doses représentent 20 à 200 fois la dose administrée chez l'humain.

Aucun animal n'est mort. Tous les animaux étaient en bonne santé au terme de l'étude et on n'a observé aucune modification du comportement. La première année, on a constaté un œstrus chez tous les animaux témoins. La deuxième année, on l'a observé chez 13 des 16 animaux témoins et chez aucun des chiens testés pendant l'étude. Les chiens recevant des doses élevées ont accusé une baisse du nombre de globules rouges et de l'hématocrite pendant toute l'étude et une hausse du nombre de globules blancs du 3^e au 18^e mois de l'étude. Une baisse du nombre de lymphocytes a été observée chez les chiens recevant les doses élevées et moyennes; les taux de cholestérol ont baissé chez les chiens recevant les doses faibles et moyennes. Les modifications histologiques observées étaient toutes de nature œstrogénique et présentaient des signes minimes de réaction progestative. Dans une étude de sept ans, des groupes de 15 beagles femelles ont reçu par voie orale des doses de 0,1425, 0,057, 0,0057 et 0 mg/kg/jour de norgestimate en association avec l'éthinylestradiol selon un cycle de 21 jours avec hormones et 7 jours sans traitement. On a signalé 9 morts pendant l'étude : 2 dans le groupe témoin, 2 dans le groupe recevant la dose élevée, 4 dans le groupe recevant la dose moyenne et 1 dans le groupe recevant la dose faible. Une observation quotidienne n'a révélé aucun effet indésirable inattendu. Vers la fin de l'étude, on a détecté une alopecie légère à modérée et on a palpé une distension utérine chez

certaines sujets appartenant aux groupes recevant les doses élevées et intermédiaires.

Les hystérectomies résultant d'une pyométrie ont été plus fréquentes chez les animaux recevant la dose élevée que chez les animaux recevant la dose faible ou chez les animaux témoins. On a découvert des nodules palpables pendant les examens mammaires. Ces nodules ont été les plus nombreux dans le groupe recevant la dose faible, suivi du groupe témoin et les moins nombreux dans les groupes recevant la dose élevée; aucun ne semblait être associé au médicament. La fréquence cardiaque, la tension artérielle et les intervalles observés dans l'ECG étaient tous situés dans la plage des valeurs normales et on n'a pas noté de différences significatives dans le poids corporel moyen entre les chiens traités et les chiens témoins.

Les observations faites la dernière année sur le plan hématologique ont révélé des baisses des valeurs moyennes de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des globules rouges dans le groupe recevant la dose élevée. Pendant toute la durée de l'étude, une baisse de l'hématocrite a été observée dans tous les groupes, mais elle a été la plus nette dans le groupe recevant la dose élevée et semble être associée au médicament. Le nombre de globules blancs était généralement normal. La valeur du pourcentage moyen des polynucléaires neutrophiles a été plus élevée dans le groupe recevant la dose élevée au 84^e mois, mais dans l'ensemble, cela n'a pas été le cas pendant toute la durée de l'étude. Les vitesses de sédimentation moyennes au 84^e mois ont été accrues, notamment dans le groupe recevant la dose élevée. Cependant, si on considère l'étude dans son ensemble, les modifications des vitesses de sédimentation ont été associées à des augmentations individuelles isolées observées dans tous les groupes testés.

Les paramètres de coagulation ont accusé des différences significatives sur le plan statistique de façon sporadique, mais en général, les valeurs mesurées pendant l'étude se situaient dans la plage des valeurs normales. On n'a observé aucune tendance. Des baisses des taux de cholestérol et de triglycérides ainsi qu'une légère augmentation des valeurs de potassium et d'albumine sont survenues pendant l'étude chez les chiens traités.

Les résultats des examens des urines étaient habituellement normaux, bien que, vers la fin de l'étude, les niveaux de protéine chez certains chiens du groupe témoin et des groupes recevant les doses élevées et faibles variaient de très petites quantités jusqu'à 4+.

Singes

Du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol a été administré par voie orale à des guenons Rhésus (groupes de 20, sauf le groupe recevant la dose élevée, qui comptait 16 animaux) à raison de 0,60, 0,30, 0,06 et 0 mg/kg/jour selon un cycle de 21 jours avec hormones et 7 jours sans traitement pendant 2 ans. Ces doses représentent 20 à 200 fois la dose administrée chez l'humain. Pendant l'étude, 1 animal du groupe témoin, 1 du groupe recevant la dose élevée et 4 du groupe recevant la dose moyenne sont morts.

On n'a observé aucune modification du comportement. On a observé un écoulement mammaire gris plus fréquemment chez les animaux traités que chez les animaux témoins, et le plus souvent, pendant les périodes de privation de médicament. En début d'étude, les guenons traitées ont présenté une baisse des valeurs moyennes des globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine, mais ces valeurs étaient devenues comparables à celles des animaux témoins et situées dans la plage des valeurs

normales au 12^e mois. Tous les groupes traités ont présenté des taux élevés de triglycérides et une baisse des valeurs de la phosphatase alcaline pendant toute la durée de l'étude. Des baisses des concentrations sériques d'albumine et de faibles concentrations sériques de protéines totales ont été observées à divers moments de l'étude. Les autres données biologiques étaient situées dans la plage des valeurs normales, comme les résultats du temps de coagulation, les examens des urines et les mesures des stéroïdes urinaires. Les résultats des frottis de Papanicolaou n'ont mis en évidence aucune néoplasie.

À l'autopsie, aucune lésion pathologique macroscopique ou microscopique attribuable au médicament n'a été observée, y compris chez les guenons mortes au cours de l'étude. Des cas isolés de foyers hépatiques de dilatation sinusoidale, de congestion ou de petites hémorragies ont été observés sur les surfaces capsulaires. On estime que leur portée pathologique est réduite étant donné l'absence de toute modification importante au foie au cours des deux années d'administration du médicament et les doses élevées (jusqu'à 200 fois la dose administrée chez l'humain). À l'exception d'une augmentation du stroma intralobulaire chez l'un des animaux recevant la dose élevée, les nodules mammaires retrouvés étaient des hyperplasies nodulaires focales et elles sont apparues aussi bien chez les animaux témoins que chez les animaux traités. Les seules modifications observées au poids des organes étaient une baisse du poids des ovaires et de l'utérus chez les animaux des groupes traités par 0,30 et 0,60 mg/kg/jour.

Dans une étude de 10 ans, des guenons Rhésus (16/groupe) ont reçu par voie orale du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol (selon un rapport de 5:1) à raison de 150, 30, 3 et 0 µg/kg/jour selon un cycle de 21 jours avec hormones et 7 jours sans traitement, ce cycle se répétant pendant les quatre premières années. Pendant les six autres années, les singes ont reçu les médicaments selon un rapport de 7:1 (285, 57, 5,7 et 0 mg/kg/jour) selon le même schéma d'administration. Six animaux, dont 3 du groupe témoin, 1 du groupe recevant la dose faible et 2 recevant la dose forte, sont morts pendant l'étude.

Bien qu'on ait noté certaines différences au début de l'étude en ce qui a trait au gain pondéral, tous les groupes étaient semblables à partir de la deuxième année. On a noté des nodules mammaires dans tous les groupes pendant l'étude; la plupart ont diminué ou ont disparu. Au terme de l'étude, le nombre d'animaux présentant des nodules était de 0, 0, 1 et 1 dans les groupes recevant la dose faible, moyenne et élevée et le groupe témoin, respectivement. Des sécrétions mammaires ont été observées pendant toute la durée de l'étude chez certaines guenons recevant la dose moyenne ou élevée.

L'hématocrite, les modifications des paramètres relatifs aux érythrocytes, le volume corpusculaire moyen, le nombre moyen de globules blancs et les paramètres de coagulation ont été généralement les mêmes dans tous les groupes.

Les données biologiques des essais cliniques ont révélé une augmentation de la transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT), laquelle était fonction de la dose; tous les groupes ont également présenté une telle augmentation avec le temps. On a noté, chez les singes traités, des valeurs habituellement plus faibles des phosphatases alcalines et de légères diminutions intermittentes des concentrations sériques de protéine. L'azote uréique du sang se situait dans la plage des valeurs normales dans tous les groupes et on n'a pas observé de différences entre les groupes en ce qui a trait au glucose. D'autres études publiées font état d'une augmentation des taux de triglycérides liée à la

dose et d'une baisse de la cholestérolémie dans le groupe recevant la dose moyenne³².

Les résultats du test de la fonction thyroïdienne étaient ceux auxquels on peut s'attendre avec l'emploi des contraceptifs oraux chez l'humain. Les examens des urines n'ont révélé aucune différence entre les groupes et les résultats des stéroïdes urinaires n'ont rien présenté de particulier.

Le poids des organes au terme de l'étude a augmenté en ce qui a trait au foie et à l'hypophyse et celui des ovaires a diminué.

Les observations non néoplasiques notables sur le plan histologique correspondaient principalement à des modifications génito-urinaires et des fibroses myocardiques multifocales. À l'exception de différences histopathologiques minimales au niveau des ovaires, les observations faites chez les animaux recevant la dose faible étaient essentiellement comparables à celles faites chez les animaux témoins. Les observations faites dans les tissus des voies génitales et des tissus connexes chez les animaux recevant les doses moyenne et élevée étaient : atrophie ovarienne associée à l'absence de corps jaunes actifs et à la réduction occasionnelle du nombre de follicules en voie de maturation; degrés variés d'atrophie endométriale parfois reliée à la prolifération du stroma et/ou à la décidualisation du stroma endométrial; sécrétion accrue de glaire cervicale souvent associée à l'élongation villositaire et à une dilatation de la glande muqueuse; atrophie et métaplasie des cellules cylindriques de la muqueuse vaginale; atrophie occasionnelle de l'oviducte; hyperplasie lobulaire de certaines glandes mammaires et une hypertrophie liée à la dose de la partie distale de l'hypophyse. Une fibrose myocardique multifocale a été observée chez les animaux de tous les groupes, y compris les animaux témoins, bien que la fréquence ait été légèrement plus élevée dans les groupes traités. Cette observation a été plus marquée chez quatre des sept animaux touchés dans le groupe recevant la forte dose. La portée de cette lésion est incertaine, étant donné qu'on la retrouve chez les animaux témoins et à cause de la fréquence bien connue de son apparition spontanée, notamment chez les animaux vieillissants.

Les néoplasies tissulaires autres que celles intéressant les voies génito-urinaires étaient peu nombreuses et ont toutes été considérées comme spontanées. Les néoplasies associées aux voies génito-urinaires étaient les suivantes :

<u>Néoplasme</u>	<u>Dose reçue</u>
Un adénocarcinome muco-épidermoïde du col	élevée ^a
Un léiomyome du vagin	élevée ^a
Un carcinome lobulaire <i>in situ</i> de la glande mammaire	élevée ^b
Un papillome de la glande mammaire	élevée ^b
Un adénome de la glande mammaire	élevée
Un papillome de la vessie	moyenne

a = observation faite chez le même animal; b = observation faite chez le même animal.

Les tumeurs observées antérieurement chez les singes sont apparues une seule fois et intéressaient habituellement différents organes. Chaque type de tumeur a été signalé dans la documentation médicale comme étant d'apparition spontanée. Il est difficile de faire une association étiologique définitive dans le cas de l'unique adénocarcinome cervical chez la guenon recevant la dose élevée. Cependant, en l'absence de tout changement prémonitoire (dysplasie, carcinome *in situ*) chez l'ensemble des 47 autres

singes traités, sachant que ce genre de tumeur apparaît parfois de manière spontanée (bien que rarement chez le singe), on peut supposer que cette tumeur est d'origine spontanée.

ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

Une étude sur la fertilité et le rendement reproducteur général a été menée chez des rates Long-Evans afin d'évaluer les effets du norgestimate en association avec l'éthinylestradiol (selon un rapport de 5:1) administré à des doses de 0,120, 0,0833, 0,060, 0,050 et 0,030 mg/kg/jour quant au taux de conception, au développement fœtal, à la parturition et à la lactation, ainsi qu'à la viabilité, à la croissance et au rendement reproducteur de la progéniture.

Le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol entraîne une suppression de la fertilité en fonction de la dose, une diminution de l'efficacité de l'implantation, une réduction de la taille des portées et une augmentation de la résorption des fœtus chez les femelles de la génération F₀ à toutes les doses. Une légère augmentation de la fréquence de la mortinatalité a été observée chez toutes les femelles traitées. De plus, on a observé une diminution du taux de survie néonatale aux doses de 0,060, 0,0833 et 0,120 mg/kg/jour.

Des constatations semblables liées à la dose ont été faites chez les femelles de la génération F₁, mais à un degré moindre que les femelles F₀. Une tendance vers une baisse de la fertilité, de l'implantation, de la taille de la portée F₂ et une augmentation des résorptions ont été notées dans tous les groupes. Des dystocies et un nombre accru de mortinatalités sont survenus à la dose de 0,060 mg/kg/jour. Aux doses de 0,060 et 0,0833 mg/kg/jour, la survie de la progéniture a été réduite.

TÉRATOLOGIE ET TOXICITÉ POUR LE FŒTUS

Rats

Des rates Long-Evans ont reçu par voie orale du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol (selon un rapport de 5:1) à des doses de 0 (excipient), 0,012, 0,060 et 0,300 mg/kg/jour du 6^e au 15^e jour de la gestation. Une augmentation du nombre de cas de « côtes ondulées » a été observée chez les animaux recevant 0,060 (3 fœtus sur 159) et 0,300 mg/kg/jour (9 fœtus sur 128), augmentation significative sur le plan statistique uniquement dans le groupe recevant la dose élevée si on la compare aux résultats obtenus chez les animaux témoins (1 fœtus sur 152). Une réduction de l'efficacité de l'implantation et une augmentation du nombre de résorptions ont également été notées dans le groupe recevant la dose élevée.

De plus, le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol selon un rapport de 5:1 a été administré par voie orale à des rates Long-Evans gravides du 15^e jour de la gestation au 21^e jour de la lactation à des doses de 0 (excipient), 0,03, 0,18, 0,30 et 0,60 mg/kg/jour. Ces concentrations correspondent à environ 10, 60, 100 et 200 fois la dose administrée chez l'humain. Dans la génération F₀, on n'a observé aucune réaction indésirable notable sur la croissance maternelle, le comportement ou le rendement reproducteur. Toutefois, on a noté des signes d'insuffisance de la lactation dans le groupe recevant la dose élevée.

Dans la génération F₁, la viabilité, la croissance et le rendement reproducteur n'ont pas été touchés dans le groupe recevant 0,03 mg/kg/jour. Aux doses de 0,18, 0,30 et 0,60 mg/kg/jour, on a observé une réduction de la fertilité des femelles en fonction de la dose. Les autres effets du médicament ont été

limités au groupe recevant la dose élevée, qui a présenté une baisse importante de la viabilité de la progéniture entre la naissance et le moment du sevrage, ainsi qu'une réduction du poids des petits au milieu de la période de lactation.

On n'a observé d'effet important du médicament sur le développement de la génération F₂ à aucune des doses.

Lapins

Des lapines blanches de Nouvelle-Zélande ont reçu par voie orale, dans une suspension de carboxyméthylcellulose sodique à 0,5 %, des doses de norgestimate en association avec l'éthinylestradiol (selon un rapport de 5:1) à des concentrations de 0 (excipient), 0,012, 0,060 ou 0,300 mg/kg/jour du 7^e au 19^e jour de gestation. Le seul effet lié au médicament a été le taux élevé de résorption des fœtus, soit 100 % et 65,5 % respectivement, observé dans les groupes recevant les doses élevée et moyenne. Aucun changement tératogène lié au médicament n'a été observé chez les fœtus examinés.

RÉFÉRENCES

1. Asherson RA, Cervera R, Font J. Multiorgan thrombotic disorders in systemic lupus erythematosus: a common link? *Lupus*. 1992;1(4):199-203.
2. Kwaan HC, Soff GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol*.1997;34(2):81-89.
3. Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Curr Opin Nephrol Hypertens*.1994;3(4):436-445.
4. Stewart CL, Tina LU. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Rev*. 1993;14(6):218-224.
5. Koenigs KP, McPhedran P, Spiro HM. Thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1987;9(6):627-631.
6. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sickle Cell Disease. Dans : Summary of contraindications to oral contraceptives. New York : Parthenon Publishing Group. 2000;243-246.
7. Adams HP, Biller J. Ischemic cerebrovascular disease. Dans : Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, éditeurs. Neurology in clinical practice. Boston : Butterworth-Heinemann. 1996;1014-1019.
8. Carlone JP, Keen PD. Oral contraceptive use in women with chronic medical conditions. *Nurse Pract*. 1989;14(9):9-10, 12-13, 16.
9. Gross U, Honcamp M, Daume E, Frank M, Düsterberg B, Doss MO. Hormonal oral contraceptives, urinary porphyrin excretion and porphyrias. *Horm Metab Res*. 1995;27(8):379-383.
10. Petri M, Robinson C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(5):797-803.
11. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Hemolytic uremic syndrome. Dans : Summary of contraindications to oral contraceptives. New York : Parthenon Publishing Group. 2000;211-218.
12. Galimberti D. Chorea induced by the use of oral contraceptives. Report of a case and review of the literature. *Ital J Neurol Sci*. 1987;8(4):383-386.
13. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sydenham's chorea. Dans : Summary of contraindications to oral contraceptives. New York : Parthenon Publishing Group. 2000;415-419.
14. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Herpes gestationis. Dans : Summary of contraindications to oral contraceptives. New York : Parthenon Publishing Group. 2000;367-370.
15. Morgan JK. Herpes gestationis influenced by an oral contraceptive. *Br J Dermatol*. 1968;80(7):456-458.
16. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Otosclerosis.

- Dans : Summary of contraindications to oral contraceptives. New York : Parthenon Publishing Group. 2000;387-391.
17. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol*. 1994;140(3):268-278.
 18. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995;37(5):668-673.
 19. Logan RF, Kay CR. Oral contraception, smoking and inflammatory bowel disease-findings in the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. *Int J Epidemiol*. 1989;18(1):105-107.
 20. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray R, Hsu J-P, Vessey MP. General summary of findings; general conclusions; implications. Dans : The Walnut Creek Contraceptive Drug Study: a prospective study of the side effects of oral contraceptives. Volume III: An interim report: a comparison of disease occurrence leading to hospitalization or death in users and nonusers of oral contraceptives. Publication NIH no 81-564. Bethesda (MD): US Department of Health, Education, and Welfare, Center for Population Research. 1981;211-238.
 21. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of oral contraceptive use on reoperation following surgery for Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1992;37(9):1377-1382.
 22. Vessey M, Jewell D, Smith A, Yeates D, McPherson K. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6528):1101-1103.
 23. EMEA. CPMP Public assessment report: combined oral contraceptives and venous thromboembolism. Londres : EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP); 28 septembre 2001. N° de rapport : EMEA/CPMP/2201/01/en Final.
 24. Binkley KE, Davis A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(3):546-550.
 25. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med*. 2003;114(4):294-298.
 26. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med*. 2001;161(20):2417-2429.
 27. Wali M, Aymes A. Review of Urticaria and Angioedema Observed with Post-marketing Use of Norgestimate/Ethinyl Estradiol Tablets. 4 avril 2006
 28. Francis WG, Dalzeil D. Accidental Ingestion of Oral Contraceptives by Children. *Can Med Assoc J*. 1965;92(4):191.
 29. Données internes, Janssen Inc.
 30. Helton ED, Goldzieher JW. The Pharmacokinetics of Ethinyl Estrogens. A Review. *Contraception*. 1977;15(3):255-284.
 31. Alton KB, Hetyei NS, Shaw C, Patrick JE. Biotransformation of Norgestimate in Women. *Contraception*. 1984;29(1):19-29.

32. Desaulles SH, Krahenbuhl C. Comparison of the Antifertility and Sex Hormonal Activities of Sex Hormones and their Derivatives. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1964;47:444-456.
33. Schardein JL, Kaump DH, Woosley ET, Jellema MM. Long-term Toxicologic and Tumorigenesis Studies on an Oral Contraceptive Agent in Albino Rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1970;16(1):10-23.
34. Committee on the Safety of Medicines. Carcinogenicity Tests of Oral Contraceptives. Her Majesty's Stationery Office, Londres 1972.
35. Fairweather FA. Toxicological Requirements of Oral Contraceptives. *J Reprod Fertil Suppl*. 1968;(suppl 5):47-49.
36. Rossner S, Frankman O, Marsk L. Effects of Various Low Dose Contraceptive Pills On Serum Lipoproteins in Proceedings of Lipoprotein Metabolism and Endocrine Regulation, Workshop, Dans : Hessel LW, Krans HMJ, éditeurs. Development in Endocrinology. New York : Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1979;91-98.

ARTICLES PERTINENTS

1. Becker H. Supportive European data on a new oral contraceptive containing norgestimate. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1990;152:33-39.
2. Bingel AS, Benoit PS. Oral Contraceptives: Therapeutics Versus Adverse Reactions, with an Outlook for the Future I. *J Pharm Sci*. 1973;62(2):179-200.
3. Bingel AS, Benoit PS. Oral Contraceptives: Therapeutics Versus Adverse Reactions, with an Outlook for the Future. II. *J Pharm Sci*. 1973;62(3):349-362.
4. Boston Collaborative Drug Surveillance Programme: Oral Contraceptives and Venous Thromboembolic Disease, Surgically Confirmed Gallbladder Disease, and Breast Tumors. *Lancet*. 1973;1(7817):1399-1404.
5. Chapdelaine A, Desmarais J, *et al*. Clinical evidence of the minimal androgenic activity of norgestimate. *Int J Fertil*. 1989;34(5):347-352.
6. Chobanian *et al*. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-1252.
7. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral Contraception and Increased Risk of Cerebral Ischemia or Thrombosis. *N Engl J Med*. 1973;288(17):871-878.
8. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral Contraceptives and Stroke in Young Women. Associated Risk Factors. *JAMA*. 1975;231(7):718-722.
9. Committee on the Safety of Medicines. Carcinogenicity Tests of Oral Contraceptives. Her Majesty's Stationery Office, Londres 1972.
10. Fairweather FA. Toxicological Requirements of Oral Contraceptives. *J Reprod Fertil*. 1968;(suppl 5): 47-49.
11. Francis WG, Dalzeil D. Accidental Ingestion of Oral Contraceptives by Children. *Can Med Assoc J*. 1965;92(4):191.
12. Greene GR, Sartwell PE. Oral Contraceptive Use in Patients with Thromboembolism Following

- Surgery, Trauma, or Infection. *Am J Public Health*. 1972;62(5):680-685.
13. Guillebaud J. Contraception: Your questions answered. 3^e éd. Édimbourg, R.-U. : Churchill Livingstone. 1999:97-110, 124-136, 157-171, 216-222, 226-231, 234-254.
 14. Inman WHW, Vessey MP. Investigation of Deaths from Pulmonary, Coronary and Cerebral Thrombosis and Embolism in Women of Child-Bearing Age. *Br Med J* 1968;2(5599):193-199.
 15. Janaud A, Rouffy J, *et al.* A comparison study of lipid and androgen metabolism with triphasic oral contraceptive formulations containing norgestimate or levonorgestrel. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1992;71;156:33-38.
 16. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the Prediction of Atherosclerotic Disease. New Perspectives Based on the Framingham study. *Am Intern Med*. 1979;90:85-91.
 17. London RS, Chapdelaine A, *et al.* Comparative contraceptive efficacy and mechanism of action of the norgestimate-containing triphasic oral contraceptive. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1992;71;156:9-14.
 18. McEvoy GK *et al.* (éd). AHFS Drug Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2000.
 19. Nora James J, Nora Audrey H. Birth Defects and Oral Contraceptives. *Lancet*. 1973;1:941-942.
 20. Pearl R. Contraception and Fertility in 2000 Women. *Hum Biol*. 1932;4:363-407.
 21. Potter RG. Application of Life Table Techniques to Measurement of Contraceptive Effectiveness. *Demography*. 1966;3:297-304.
 22. Royal College of General Practitioners. Oral Contraception and Thromboembolic Disease. *J Coll Gen Pract*. 1967;13:267-279.
 23. Royal College of General Practitioners. Oral Contraceptives and Health. Pittman, Londres 1974;1-100.
 24. Sartwell PE, Masi AT, Arthes FG, Green GR, Smith HE. Thromboembolism and Oral Contraceptives: An Epidemiologic Case-Control Study. *Am J Epidemiol*. 1969;90(5):365-380.
 25. Spellacy WN, Wynn V. Progestogens and the Cardiovascular System. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;142(B Partie 2):717-816.
 26. The Medical Letter: Oral Contraceptives and the Risk of Cardiovascular Disease. 25 (numéro 640):69-70.
 27. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM *et al.* Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1527-1535.
 28. Vessey MP, Doll R. Investigation of Relation Between Use of Oral Contraceptives and Thromboembolic Disease. A Further Report. *Br Med J*. 1969;2(5658):651-657.
 29. Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GD *et al.* Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thromb Haemost*. 2005;94(1):17-25.
 30. Zhang H, Cui D, Wang B, Han YH, Balimane P, Yang Z, Sinz M, Rodrigues AD. Pharmacokinetic drug interactions involving 17 α -ethinylestradiol: a new look to an old drug.

Clin Pharmacokinet. 2007;46(2):133-157.

31. Rossner S, Frankman O, Marsk L. Effects of Various Low Dose Contraceptive Pills On Serum Lipoproteins in Proceedings of Lipoprotein Metabolism and Endocrine Regulation, Workshop, Dans : Hessel LW, Krans HMJ, editors. Development in Endocrinology. New York : Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1979;91-98.
32. Drugs Directorate Guidelines. Directions for Use of Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives. 1995.
33. Tyrer L. Fertility Control, 2^e éd. Pearl River (NY) : Parthenon Publishing. Oral Contraceptive practice. 1994;97-113.
34. World Health Organization. Improving access to quality care in family planning: Medical eligibility criteria for contraceptive use; 2^e éd. Genève, Suisse. 2000;2-10.
35. Guillebaud J. Contraception: Your Questions Answered. 3^e édition. Édimbourg, R.-U. : Churchill Livingstone. 1999;234-254.
36. Hatcher R, Stewart F, Trussell J, Kowal D, Guest F, Stewart GK, Cates W. Contraceptive Technology. 17^e Rév. éd. New York (NY) : Ardent Media Inc. 1998;413-424.
37. Monographie de ^{Pr}TRI-CYCLEN[®] (comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol), Janssen Inc. N^o de contrôle de la présentation : 235045. Date de révision : 3 mars 2020

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURSPr **Tri-Cira 21**Pr **Tri-Cira 28**

Comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol

Norme Apotex

Le présent dépliant s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur **Tri-Cira 21 et 28**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**Indications :**

- prévention de la grossesse;
- traitement de l'acné modérée.

Mode d'action :

Tri-Cira 21 et 28 sont une pilule anticonceptionnelle (contraceptif oral) qui contient deux hormones sexuelles féminines (norgestimate et éthinylestradiol). On a démontré que ce contraceptif est très efficace pour prévenir la grossesse lorsqu'il est pris selon les directives du médecin. La grossesse comporte toujours plus de risques que le fait de prendre des contraceptifs oraux, sauf chez les fumeuses âgées de plus de 35 ans.

Les contraceptifs oraux agissent de deux façons :

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

Efficacité des contraceptifs oraux :

Les contraceptifs oraux combinés ont un taux d'efficacité de plus de 99 pour cent pour la prévention de la grossesse lorsque :

- la pilule est prise **DE LA FAÇON INDIQUÉE**; et
- la quantité d'œstrogène est de 20 microgrammes ou plus.

Un taux d'efficacité de 99 pour cent signifie que si 100 femmes prenaient des contraceptifs oraux pendant un an, une seule femme dans ce groupe deviendrait enceinte.

Le risque de devenir enceinte augmente lors d'une utilisation incorrecte.

Autres moyens de prévenir la grossesse :

Il existe d'autres méthodes de contraception. Elles sont généralement moins efficaces que les contraceptifs oraux mais, lorsqu'elles sont bien appliquées, elles peuvent être suffisamment efficaces pour de nombreuses femmes.

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

Taux de grossesses par année pour 100 femmes :

Pilule combinée	moins de 1 à 2
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Condom avec spermicide (gel ou mousse)	1 à 6
Minipilule	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec spermicide (gel ou mousse)	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Capot cervical avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique, toutes méthodes	2 à 20
Aucune 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 font preuve de rigueur peuvent s'attendre à des taux de grossesses se situant vers le bas de la fourchette. Les autres peuvent s'attendre à des taux de grossesses qui se situent davantage vers le milieu de la fourchette.

L'utilisation efficace des méthodes de contraception autres que les contraceptifs oraux et les DIU nécessite un peu plus d'effort que le simple fait de prendre un comprimé par jour, mais il s'agit d'un effort que de nombreux couples parviennent à accomplir avec succès.

Contre-indications :

La pilule anticonceptionnelle ne convient pas à toutes les femmes. Chez un petit nombre de femmes, des effets secondaires graves peuvent survenir. Votre médecin peut vous conseiller si vous avez une affection quelconque qui entraînerait un risque pour vous. L'utilisation de la pilule anticonceptionnelle devrait toujours être supervisée par

votre médecin.

Ne pas utiliser Tri-Cira 21 et 28 si vous présentez actuellement ou avez présenté l'une des affections mentionnées ci-dessous ou si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes :

- pertes sanguines vaginales anormales de cause inconnue;
- caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs, ou thrombophlébite (inflammation des veines);
- accident vasculaire cérébral, crise cardiaque ou affection des artères coronaires (douleur dans la poitrine), ou une affection qui pourrait être un signe précurseur d'accident vasculaire cérébral (tel qu'un accident ischémique transitoire ou un petit accident vasculaire cérébral réversible);
- affection des valvules du cœur avec complications;
- tension artérielle élevée persistante;
- vous fumez et avez de plus de 35 ans;
- intervention chirurgicale majeure prévue;
- immobilisation prolongée;
- perte de vision due à une maladie des vaisseaux sanguins de l'œil;
- cancer connu ou présumé du sein ou des organes génitaux;
- tumeur du foie liée à l'utilisation de la pilule anticonceptionnelle ou à d'autres produits contenant de l'œstrogène;
- jaunisse (c.-à-d. jaunissement des yeux ou de la peau) ou maladie du foie encore active;
- diabète avec complications au niveau des reins, des yeux, des nerfs ou des vaisseaux sanguins;
- migraines accompagnées de perturbations visuelles et/ou sensorielles;
- anomalies connues du système de la coagulation sanguine qui augmentent votre risque de développer des caillots de sang;
- pancréatite (inflammation du pancréas) associée à des taux élevés de corps gras (triglycérides) sanguins;
- taux très élevés de cholestérol ou de triglycérides sanguins;
- grossesse confirmée ou présumée;
- vous prenez de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir avec ou sans dasabuvir pour traiter l'hépatite C;
- réaction allergique à l'éthinylestradiol, au norgestimate ou à tout autre ingrédient de Tri-Cira 21 et 28 (voir **Ingrédients non médicinaux**).

Ingrédients médicinaux :

Norgestimate et éthinylestradiol.

Ingrédients non médicinaux :

Comprimé BLANC : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

Comprimé BLEU PÂLE : Bleu FD&C n° 1 sur substrat d'aluminium, bleu FD&C n° 2 sur substrat d'aluminium, jaune FD&C n° 5 sur substrat d'aluminium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

Comprimé BLEU : Bleu FD&C n° 1 sur substrat d'aluminium, bleu FD&C n° 2 sur substrat d'aluminium, jaune FD&C n° 6 sur substrat d'aluminium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

Comprimé VERT : Bleu FD&C n° 2 sur substrat d'aluminium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, oxyde de titane jaune, polysorbate, stéarate de magnésium et triacétine.

Formes pharmaceutiques :

Les comprimés Tri-Cira 21 et 28 (norgestimate et éthinylestradiol) sont offerts pour un schéma de 21 jours et un schéma de 28 jours.

La plaquette de 21 jours contient :

7 comprimés BLANCS renfermant chacun 0,18 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol,
7 comprimés BLEU PÂLE renfermant chacun 0,215 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol, et
7 comprimés BLEUS renfermant chacun 0,25 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol.

La plaquette de 28 jours contient :

7 comprimés BLANCS renfermant chacun 0,18 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol,
7 comprimés BLEU PÂLE renfermant chacun 0,215 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol,
7 comprimés BLEUS renfermant chacun 0,25 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol, et
7 comprimés VERTS renfermant des ingrédients inactifs.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

La cigarette augmente le risque d'effets secondaires graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux

âgées de plus de 35 ans et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les femmes âgées de plus de 35 ans qui fument ne doivent pas utiliser les contraceptifs oraux combinés, y compris Tri-Cira 21 et 28.

Les pilules anticonceptionnelles **NE PROTÈGENT PAS** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/sida.

Pour obtenir une protection contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane **EN MÊME TEMPS** que les pilules anticonceptionnelles.

N'utilisez pas Tri-Cira 21 et 28 si vous prenez de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir, avec ou sans dasabuvir pour le traitement de l'hépatite C. L'utilisation de ces médicaments en même temps que Tri-Cira 21 et 28 peut entraîner des problèmes au foie, notamment une augmentation du taux d'ALT, une enzyme du foie. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour savoir comment reprendre Tri-Cira 21 et 28 après avoir fini votre traitement contre l'hépatite C (voir **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT – Contre-indications**).

Il existe également des affections que votre médecin voudra suivre de près ou qui pourraient l'amener à vous recommander une méthode de contraception autre que les pilules anticonceptionnelles.

AVANT d'utiliser Tri-Cira 21 et 28, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous êtes concernée par l'une des situations suivantes :

- antécédents d'affections du sein (masse dans les seins) ou antécédents familiaux de cancer du sein;
- diabète;
- hypertension;
- taux anormal de lipides dans le sang (cholestérol ou triglycérides élevés);
- surpoids important;
- tabagisme;
- migraines;
- maladie cardiaque ou rénale;
- épilepsie;
- dépression;
- fibromes utérins;
- port de verres de contact;
- grossesse ou allaitement;
- lupus érythémateux disséminé;
- affection intestinale inflammatoire telle que la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse;

- syndrome hémolytique et urémique;
- drépanocytose;
- troubles des valvules du cœur et/ou rythme cardiaque irrégulier;
- œdème angioneurotique héréditaire ou antécédents d'enflure au niveau d'autres parties du corps telles que les mains, les pieds, le visage ou les voies aériennes;
- affection de la vésicule biliaire ou du pancréas;
- antécédents de jaunisse (c.-à-d. jaunissement de la peau et des yeux) ou d'autres affections du foie;
- chloasmas ou antécédents de chloasmas (plaques jaune-brunâtre sur votre peau, tâches de pigmentation pendant la grossesse, en particulier sur le visage). Si cela se produit, évitez le soleil et les rayons UV.

Vous devriez également informer votre médecin de vos antécédents familiaux de caillots sanguins, de crises cardiaques ou d'accidents vasculaires cérébraux.

Tri-Cira 21 et 28 **NE DOIT PAS** être utilisé avant la ménarche (vos premières règles) ou chez les femmes ménopausées.

Si vous consultez un autre médecin, informez-le que vous utilisez Tri-Cira 21 et 28.

Dites à votre médecin s'il est prévu que vous fassiez des tests de laboratoire, car certains tests sanguins peuvent être influencés par les contraceptifs hormonaux.

Dites également à votre médecin si une intervention chirurgicale **MAJEURE** est prévue pour vous. Vous devez consulter votre médecin concernant l'arrêt de Tri-Cira 21 et 28 quatre semaines avant l'intervention chirurgicale et une période de non-utilisation d'une certaine durée après l'intervention chirurgicale ou pendant le repos au lit.

Tri-Cira 21 et 28 ne doit être utilisé que sous la supervision d'un médecin, avec un suivi régulier pour déterminer les effets secondaires associés à son utilisation. Vos visites peuvent comprendre une vérification de la tension artérielle, un examen des seins, un examen abdominal et un examen pelvien, y compris un frottis cervical (« test Pap »). Rendez visite à votre médecin au plus tard trois mois après l'examen initial. Par la suite, voyez-le au moins une fois par an.

N'utilisez Tri-Cira 21 et 28 que sur le conseil de votre médecin et suivez soigneusement les directives qui vous ont été données. Vous devez utiliser la pilule anticonceptionnelle exactement comme elle vous a été prescrite, autrement vous pouvez devenir enceinte. Si

vous et votre médecin décidez que, pour vous, les avantages de Tri-Cira 21 et 28 l'emportent sur les risques, vous devriez savoir ce qui suit :

RISQUES ASSOCIÉS À TRI-CIRA 21 ET 28

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

On observe une incidence supérieure de caillots de sang chez les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux comme Tri-Cira 21 et 28 par rapport aux femmes qui n'en prennent pas. Les caillots sanguins constituent l'effet secondaire grave le plus courant des contraceptifs oraux. Le risque de développer des caillots de sang chez une femme est particulièrement élevé durant la première année d'utilisation d'un premier contraceptif hormonal ou lors de la réinstauration du même, ou d'un autre contraceptif hormonal après une pause de 4 semaines ou plus. Les caillots de sang peuvent se produire dans plusieurs parties du corps. Soyez vigilante concernant les symptômes et les signes d'effets secondaires graves suivants. Appelez immédiatement votre médecin si l'un d'entre eux survient.

- Douleur thoracique aiguë, crachats sanglants ou manque soudain de souffle. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans les poumons.
- Douleur et/ou enflure d'un mollet. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans la jambe.
- Douleur en état ou pesanteur dans la poitrine. Ces symptômes pourraient indiquer une crise cardiaque.
- Maux de tête ou vomissements intenses et soudains, aggravation soudaine de maux de tête ou de vomissements préexistants, étourdissements ou évanouissements, troubles de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe. Ces symptômes pourraient indiquer un accident vasculaire cérébral.
- Perte soudaine de la vue, partielle ou complète. Ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans un œil.

Chacune de ces manifestations peut entraîner la mort ou l'invalidité. Des caillots peuvent également se former, bien que rarement, dans les vaisseaux sanguins de l'œil, ce qui peut provoquer la cécité ou une déficience visuelle, ou dans un vaisseau sanguin irriguant un bras ou une jambe, ce qui entraîne la lésion voire la perte du membre.

L'incidence des caillots de sang est plus élevée chez les

utilisatrices de pilules anticonceptionnelles. Le risque de formation de caillots semble augmenter avec la dose d'œstrogène dans la préparation. **Il est donc important d'utiliser la plus petite dose d'œstrogène possible.**

2. Cancer du sein

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

Certaines utilisatrices de pilules anticonceptionnelles peuvent courir un risque plus élevé d'avoir un cancer du sein avant la ménopause, laquelle survient vers l'âge de 50 ans. Ces femmes peuvent être des utilisatrices de longue date des pilules anticonceptionnelles (plus de huit ans) ou des femmes qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'utilisation de pilules anticonceptionnelles peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Un diagnostic précoce peut toutefois réduire l'effet du cancer du sein sur l'espérance de vie d'une femme. Les risques potentiels liés aux pilules anticonceptionnelles semblent être faibles; cependant, il est recommandé pour toutes les femmes de se faire examiner les seins par un médecin tous les ans.

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

3. Cancer du col de l'utérus

Certaines études ont mis en évidence une fréquence plus élevée de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux, bien que cette constatation puisse être liée à d'autres facteurs que l'utilisation de contraceptifs oraux. Cependant, les données sont insuffisantes pour exclure la possibilité que les contraceptifs oraux puissent entraîner ce type de cancer.

On croit que l'infection chronique par le virus du papillome humain (VPH) constitue le facteur de risque le plus important associé au cancer du col de l'utérus. Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux combinés (COC) comme Tri-Cira 21 et 28 pendant une longue période de temps peuvent être exposées à un risque de cancer du col de l'utérus légèrement plus élevé. Cette constatation pourrait ne pas être attribuable à la pilule en elle-même, mais pourrait être liée au comportement sexuel et à d'autres facteurs.

4. Affections de la vésicule biliaire

Les utilisatrices de pilules anticonceptionnelles courent plus de risques d'avoir une affection de la vésicule biliaire, y compris une inflammation et des calculs biliaires, nécessitant une intervention chirurgicale au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après quatre ou cinq ans d'utilisation.

5. Tumeurs du foie

L'utilisation à court et à long terme de pilules anticonceptionnelles a également été liée à la croissance de tumeurs du foie. Ces tumeurs sont **EXTRÊMEMENT** rares.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez des nausées, des vomissements, une douleur sévère ou une masse dans l'abdomen.

6. Utilisation durant une grossesse

Ne prenez jamais de pilules anticonceptionnelles si vous croyez être enceinte. Elles n'empêcheront pas la grossesse de se poursuivre. Rien n'indique non plus que la pilule puisse avoir un effet néfaste sur le développement d'un enfant. Vous devriez vérifier auprès de votre médecin les risques pour un enfant à naître de tout médicament pris pendant la grossesse.

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

Votre médecin vous conseillera sur le moment approprié pour la reprise de Tri-Cira 21 et 28 après une naissance, une fausse couche ou un avortement thérapeutique.

8. Grossesse après l'arrêt de Tri-Cira 21 et 28

Vous serez menstruée lorsque vous cesserez de prendre Tri-Cira 21 et 28. Vous devriez retarder la grossesse jusqu'à la prochaine menstruation, quatre à six semaines plus tard. Demandez conseil à votre médecin sur les autres méthodes de contraception que vous pourriez utiliser pendant cette période.

9. Utilisation pendant l'allaitement

On sait que les hormones contenues dans les pilules anticonceptionnelles se retrouvent dans le lait maternel. Ces hormones peuvent réduire le débit de lait. Des effets indésirables ont été signalés chez l'enfant, parmi lesquels un jaunissement de la peau (jaunisse) et un développement mammaire. Vous devez utiliser une autre méthode de contraception et n'envisager de reprendre la pilule anticonceptionnelle que lorsque vous aurez

complètement sevré votre enfant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent interagir avec les pilules anticonceptionnelles et les rendre moins efficaces pour la prévention de la grossesse, ou augmenter la survenue de saignements intermenstruels. Vous pouvez aussi avoir besoin d'utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant un cycle au cours duquel vous prenez des médicaments qui peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux.

Les médicaments qui peuvent interagir avec Tri-Cira 21 et 28 incluent :

- des médicaments utilisés contre l'épilepsie (p. ex. primidone, phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, lamotrigine, oxcarbazépine, topiramate, rufinamide);
- des médicaments utilisés contre la tuberculose (p. ex. rifampicine et rifabutine);
- des antibiotiques (p. ex. pénicillines, tétracyclines) pour les maladies infectieuses;
- le (fos)aprépitant (utilisé contre les nausées);
- la sélégiline (utilisée contre la maladie de Parkinson);
- la tizanidine (utilisée contre la sclérose en plaques [SP]);
- des médicaments utilisés contre le VIH/sida (p. ex. atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir, étravirine, névirapine) ou des médicaments d'association contre le VIH/sida contenant du cobicistat;
- le bocéprévir et le télaprévir (utilisés dans le traitement de l'hépatite C);
- l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (utilisés dans le traitement de l'hépatite C);
- l'acide salicylique;
- le bosentan (utilisé contre l'hypertension pulmonaire, qui correspond à une tension artérielle élevée dans les vaisseaux sanguins situés entre le cœur et les poumons);
- la théophylline (utilisée contre l'asthme);
- des stimulants (p. ex. modafinil);
- des médicaments diminuant le taux de lipides (p. ex. atorvastatine, rosuvastatine);
- le colésévélam;
- la cyclosporine (un médicament immunosuppresseur qui prévient les rejets de greffe après une transplantation);
- l'oméprazole (utilisé contre les lésions gastriques et les brûlures d'estomac);
- des antifongiques (p. ex. griséofulvine,

- voriconazole, itraconazole, fluconazole, kétoconazole);
- des remèdes à base de millepertuis (utilisés principalement pour le traitement des humeurs dépressives);
- des hypotenseurs (pour traiter la tension artérielle élevée);
- des médicaments antidiabétiques et l'insuline (pour le diabète);
- la prednisone, la prednisolone;
- des sédatifs et des hypnotiques (p. ex. benzodiazépines, barbituriques, hydrate de chloral, glutéthimide, méprobamate, témazépam);
- des analgésiques (mépéridine, morphine, acétaminophène);
- des antidépresseurs (p. ex. clomipramine);
- certains suppléments nutritionnels (p. ex. vitamine B₁₂, vitamine C, acide folique);
- des antiacides (utiliser deux heures avant ou après la prise de Tri-Cira 21 et 28);
- le jus de pamplemousse.

Tri-Cira 21 et 28 pourrait aussi modifier l'action d'autres médicaments.

Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament ou produit à base de plantes, même ceux qui ne nécessitent pas d'ordonnance. Dites également à tout autre médecin ou dentiste qui vous prescrit un autre médicament (ou au pharmacien qui le délivre) que vous utilisez Tri-Cira 21 et 28. Ils peuvent vous dire si vous avez besoin d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire et, si c'est le cas, pendant combien de temps.

Cette liste d'interactions médicamenteuses possibles avec Tri-Cira 21 et 28 n'est pas complète. Veuillez communiquer avec votre médecin pour obtenir plus de renseignements sur les interactions médicamenteuses.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

COMMENT PRENDRE TRI-CIRA 21 ET 28 :

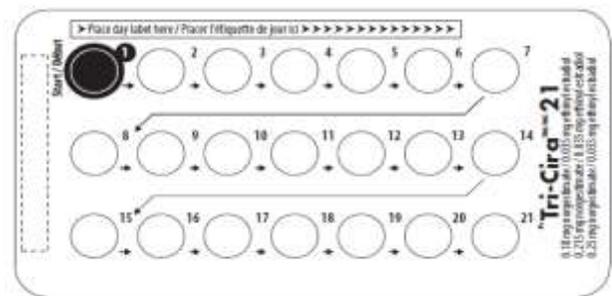
- LISEZ CES INSTRUCTIONS**
 - avant de commencer à prendre la pilule;
 - chaque fois que vous n'êtes pas certaine de savoir quoi faire.
- REGARDEZ VOTRE PLAQUETTE DE PILULES** pour voir si elle contient 21 ou 28 pilules :
 - **PLAQUETTE DE 21 PILULES** : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque

jour pendant trois semaines, puis aucune pilule à prendre pendant une semaine
OU

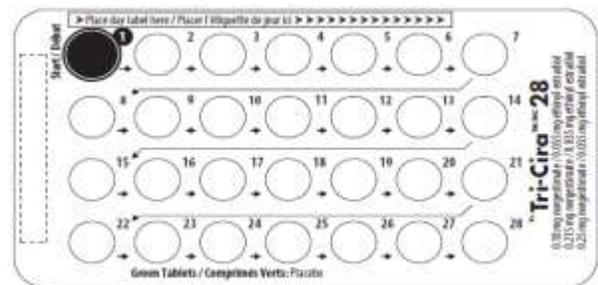
- **PLAQUETTE DE 28 PILULES** : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et sept pilules inactives (sans hormones), pour ne pas perdre l'habitude, à prendre chaque jour pendant une semaine.

VÉRIFIEZ ÉGALEMENT la plaquette de pilules pour les instructions indiquant 1) où commencer et 2) dans quel sens continuer.

Plaquette de 21 jours



Plaquette de 28 jours



3. Il pourrait être préférable d'utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gel) pendant les sept premiers jours du premier cycle d'utilisation de la pilule. Il s'agit là d'une méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos pilules, le temps de vous y habituer.
4. **En cas de traitement médical quelconque, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez des pilules anticonceptionnelles.**

5. **DE NOMBREUSES FEMMES ONT DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU DES TACHETURES OU ONT LA NAUSÉE AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS.** Si vous vous sentez malade, n'arrêtez pas de prendre la pilule; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. S'il n'y a pas d'amélioration, consultez votre médecin ou le personnel de votre clinique.
6. **LE FAIT D'OMETTRE DE PRENDRE VOTRE PILULE PEUT ÉGALEMENT CAUSER DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU DES TACHETURES,** même si vous prenez les pilules manquantes par la suite. Vous pouvez également avoir un peu la nausée les jours où vous prenez deux pilules pour rattraper les pilules omises.
7. **SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE VOS PILULES, À QUELQUE MOMENT QUE CE SOIT, VOUS POUVEZ DEVENIR ENCEINTE. VOUS COUREZ LE PLUS GRAND RISQUE DE DEVENIR ENCEINTE :**
 - lorsque vous commencez une plaquette en retard;
 - lorsque vous omettez de prendre des pilules au début ou à la toute fin de la plaquette.
8. **ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR SOUS LA MAIN :**
 - **UNE MÉTHODE DE CONTRACEPTION AUXILIAIRE** (comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gel) que vous pourrez utiliser si vous omettez de prendre vos pilules; et
 - **UNE AUTRE PLAQUETTE PLEINE.**
9. **SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU LA DIARRHÉE OU SI VOUS PRENEZ CERTAINS MÉDICAMENTS,** notamment des antibiotiques, vos pilules pourraient ne pas être aussi efficaces qu'elles devraient l'être. Utilisez une méthode auxiliaire, comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gel, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou le personnel de votre clinique.
10. **SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE,** discutez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.
11. **IL N'EST PAS NÉCESSAIRE D'ARRÊTER DE**

PRENDRE DES PILULES ANTICONCEPTIONNELLES POUR SE DONNER UNE PÉRIODE DE REPOS.

12. **SI VOUS NE TROUVEZ PAS ICI LA RÉPONSE À VOS QUESTIONS, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.**

QUAND COMMENCER LA PREMIÈRE PLAQUETTE DE PILULES

LISEZ CES INSTRUCTIONS :

- avant de commencer à prendre la pilule;
- chaque fois que vous n'êtes pas certaine de savoir quoi faire.

Décidez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, du meilleur jour pour commencer votre première plaquette de pilules. La plaquette peut être du type à 21 jours ou à 28 jours.

MODE D'EMPLOI DES PLAQUETTES DE 21 JOURS ET DE 28 JOURS

1. LE PREMIER JOUR DE VOTRE MENSTRUATION (SAIGNEMENT) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE. Vous pouvez commencer à prendre les pilules n'importe quel jour de votre cycle, jusqu'au sixième. Établissez avec votre médecin le jour où vous commencerez à prendre la pilule. Vous commencerez toujours à prendre votre pilule ce jour-là de la semaine. Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre la pilule le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de votre menstruation. Si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules ce jour-là.

2. SI VOUS UTILISEZ : La plaquette de 21 JOURS :

Avec ce type de plaquette, vous prenez la pilule pendant 21 jours et vous n'en prenez pas pendant sept jours. Vous ne devez pas passer plus de sept jours de suite sans prendre de pilule.

Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 21 jours. **ENSUITE, NE PRENEZ PAS DE PILULE PENDANT SEPT JOURS.** Commencez une nouvelle plaquette le huitième jour. Vous allez probablement être menstrué pendant les sept jours où vous ne prenez pas la pilule (cette menstruation peut être plus légère et de plus courte durée que vos menstruations habituelles).

La plaquette de 28 JOURS :

Avec ce type de plaquette, vous prenez 21 pilules qui contiennent des hormones et sept pilules qui n'en contiennent pas.

Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 28 jours. Commencez une nouvelle plaquette le lendemain **EN PRENANT SOIN DE NE PAS SAUTER DE JOURS**. Votre menstruation devrait survenir au cours des sept derniers jours d'utilisation de cette plaquette.

MODE D'EMPLOI DES PLAQUETTES DE 21 JOURS OU 28 JOURS. SUIVEZ CE MODE D'EMPLOI ATTENTIVEMENT.

1. **Début jour 1 :** Sur la plaquette de pilules, apposez l'étiquette de jours qui commence par le jour 1 de votre cycle menstruel (le jour 1 est la première journée de votre menstruation). Par exemple, si la première journée de votre menstruation est un mardi, apposez l'étiquette qui commence par **MAR** à l'endroit prévu.

OU

Début jour 5 : Sur la plaquette de pilules, apposez l'étiquette de jours qui commence par le jour correspondant au cinquième jour qui suit le début de votre menstruation (comptez 5 jours, y compris la première journée de votre menstruation). Par exemple, si la première journée de votre menstruation est un samedi, apposez l'étiquette de jours qui commence par **MER** à l'endroit prévu.

OU

Début le dimanche : Le premier dimanche **qui suit** le début de votre menstruation; si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules **ce jour-là**.

2. Apposez l'étiquette de jours là où vous lisez « Apposez ici l'étiquette des jours ». Le fait d'avoir l'étiquette affichant les jours de la semaine apposée sur la plaquette de pilules vous rappellera qu'il faut prendre votre pilule tous les jours.
3. Pour commencer à prendre les pilules, prenez celle qui se trouve dans le cercle rouge (là où vous lisez le mot DÉBUT). Cette pilule devrait correspondre à la journée de la semaine à laquelle vous prenez votre première pilule. Pour retirer la pilule, poussez-la à travers le fond de la plaquette.

4. Le jour suivant, prenez la prochaine pilule de la même rangée, toujours en avançant de gauche à droite (→). Chaque rangée commence toujours le même jour de la semaine.

QUE FAIRE DURANT LE MOIS

1. PRENEZ UNE PILULE À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE TOUS LES JOURS JUSQU'À CE QUE LA PLAQUETTE SOIT VIDE.

- Essayez d'associer la prise de votre pilule à une activité régulière comme un repas ou le coucher.
- Ne sautez pas de pilule même si vous avez des saignements entre les menstruations ou si vous avez la nausée.
- Ne sautez pas de pilule même si vous n'avez pas de rapports sexuels fréquents.

2. LORSQUE VOUS AVEZ TERMINÉ UNE PLAQUETTE

- **21 PILULES**
ATTENDEZ SEPT JOURS avant d'en commencer une autre. Vous aurez votre menstruation durant cette semaine-là.
- **28 PILULES**
Commencez la nouvelle plaquette **LE JOUR SUIVANT**. Prenez une pilule tous les jours. Ne sautez pas de journée entre les deux plaquettes.

Surdose :

Les symptômes de surdosage peuvent inclure des nausées, des vomissements et un saignement vaginal. L'information recueillie à partir des cas d'ingestion accidentelle de contraceptifs oraux par un enfant ne met en évidence aucun effet grave.

Si vous croyez avoir pris trop de Tri-Cira 21 et 28 communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

QUE FAIRE SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE DES PILULES

Le tableau suivant vous indique ce que vous devez faire s'il vous arrive d'oublier une ou plusieurs de vos pilules anticonceptionnelles. Faites correspondre le nombre de pilules omises et le moment où vous commencez à prendre la pilule selon le type de plaquette de pilules que vous utilisez.

DÉBUT UN DIMANCHE	DÉBUT UN AUTRE JOUR
--------------------------	----------------------------

OUBLI D'UNE PILULE	OUBLI D'UNE PILULE
Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.	Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.
OUBLI DE DEUX PILULES DE SUITE	OUBLI DE DEUX PILULES DE SUITE
Deux premières semaines 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'oubli et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite, prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'oubli.	Deux premières semaines 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'oubli et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite, prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'oubli.
Troisième semaine 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou le personnel de votre clinique.	Troisième semaine 1. Jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou le personnel de votre clinique.
OUBLI DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS	OUBLI DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS
N'importe quand au cours du cycle 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de	N'importe quand au cours du cycle 1. Jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même

façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou le personnel de votre clinique.	jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou le personnel de votre clinique.
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

REMARQUE : PLAQUETTE DE 28 JOURS – S'il vous arrive d'oublier l'une des sept pilules inactives (sans hormones, servant simplement à vous faire garder l'habitude de prendre vos pilules) au cours de la quatrième semaine, vous n'avez qu'à jeter de manière sécuritaire la pilule omise. Puis continuez à prendre une pilule chaque jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide. Vous n'avez pas besoin de recourir à une méthode de contraception auxiliaire.

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

- une méthode de contraception auxiliaire (comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gel) que vous pourrez utiliser si vous oubliez de prendre vos pilules; et
- une autre plaquette pleine.

SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE, DISCUTEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES PILULES ANTICONCEPTIONNELLES

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

- Les pilules anticonceptionnelles combinées (œstroprogestatives) réduisent l'incidence du cancer de l'utérus et du cancer de l'ovaire.
- Les pilules anticonceptionnelles réduisent la probabilité de lésions bénignes (non cancéreuses) du sein et de kystes ovariens.
- Les utilisatrices de pilules anticonceptionnelles perdent moins de sang au cours de leurs

menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d’anémie ferriprive (causée par une carence en fer).

- Elles pourraient réduire la gravité des douleurs menstruelles et du syndrome prémenstruel.
- Elles pourraient réduire la gravité de l’acné, de l’hirsutisme (croissance excessive des poils) et d’autres affections liées aux hormones masculines.
- Elles pourraient diminuer la fréquence des grossesses ectopiques (extra-utérines).
- Elles pourraient diminuer la fréquence des maladies pelviennes inflammatoires aiguës.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Certaines utilisatrices de pilules anticonceptionnelles peuvent ressentir des effets secondaires désagréables, mais ces effets sont temporaires et ne constituent aucunement une menace pour la santé.

Il peut s’agir d’une sensibilité des seins, de nausées ou de vomissements. Certaines peuvent perdre du poids, d’autres en prendre. Beaucoup de ces effets étaient observés avec les pilules anticonceptionnelles combinées à forte dose. Ils sont maintenant moins fréquents avec les pilules à faible dose prescrites aujourd’hui.

On peut également observer des pertes sanguines inattendues, des tachetures et une modification du cycle menstruel habituel, mais ces effets disparaissent en général après les premiers cycles. Ils ne constituent PAS une indication qu’il faut cesser de prendre des pilules anticonceptionnelles. À moins de complications plus graves, la décision de cesser de prendre des pilules anticonceptionnelles ou de changer de marque ne devrait être prise qu’après trois mois consécutifs d’utilisation. Parfois, les utilisatrices font de l’hypertension, ce qui peut les obliger à cesser d’utiliser les pilules anticonceptionnelles.

Les symptômes supplémentaires suivants ont été signalés chez les femmes en général qui prennent des contraceptifs hormonaux :

- difficulté à porter des verres de contact;
- irritations ou infections vaginales;
- modification de la pigmentation de la peau (pouvant devenir permanente);
- infection ou inflammation des voies urinaires;
- infections des voies respiratoires supérieures (rhume, bronchite, nez qui coule ou congestion nasale, mal de gorge, etc.);
- maux de tête intenses;
- insomnie;
- aménorrhée (absence de menstruation ou

saignements intermenstruels);

- symptômes ressemblant à la grippe;
- allergie, fatigue, fièvre ou éruption cutanée;
- diarrhée, flatulence;
- caillots sanguins dans une veine – cela peut entraîner le blocage de vaisseaux sanguins dans le foie, causant un élargissement du foie, de la douleur et une enflure provenant de l’accumulation de liquide autour de l’intestin (syndrome de Budd-Chiari).

Les menstruations peuvent être retardées une fois que l’utilisatrice cesse de prendre des pilules anticonceptionnelles. Rien n’indique que l’utilisation des pilules anticonceptionnelles réduise la fertilité. Comme il a été indiqué plus haut, il est sage, après avoir cessé d’utiliser les contraceptifs oraux, d’attendre un cycle menstruel entier avant d’envisager une grossesse.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Cas graves	Tous les cas	
Peu fréquent	Douleur abdominale, nausées, vomissements ou masse dans l’abdomen		✓	
	Masse dans un sein		✓	
	Douleur en étau ou pesanteur dans la poitrine			✓
	Douleur ou enflure dans une jambe			✓
	Humeur triste persistante			✓
	Douleur thoracique aiguë, crachats sanglants ou manque soudain de souffle			✓
	Perte soudaine de la vue, partielle ou complète, ou vision double			✓
	Mal de tête intense et soudain ou aggravation d’un			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves	Tous les cas	
mal de tête, vomissements, étourdissements, évanouissements, perturbation de la vision ou de la parole, faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe			
Saignement vaginal inattendu		✓	
Enflure inhabituelle des membres		✓	
Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			✓
Très rares Réaction allergique sévère pouvant se manifester par une enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge et causer des difficultés à avaler ou à respirer.			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'utilisation du contraceptif Tri-Cira 21 et 28, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez dans son emballage d'origine, entre 15 et 30 °C. Laissez le contenu dans la boîte jusqu'à l'utilisation pour le protéger de la lumière. Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- Consultez la page Web « Déclarations des effets indésirables » (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Composez le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur Tri-Cira 21 et 28 :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements pour les consommateurs), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 17 novembre 2020