

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr APRI<sup>®</sup> 21 et Pr APRI<sup>®</sup> 28**

Comprimés de 1,5 mg de désogestrel et de  
0,03 mg d'éthinylœstradiol,

USP

Contraceptif oral

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9

Date de révision :  
Le 27 novembre 2020

Numéro de contrôle : 240987

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	26
SURDOSAGE.....	31
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	31
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	34
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	34
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	34
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>35</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	35
ESSAIS CLINIQUES .....	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	41
TOXICOLOGIE.....	42
RÉFÉRENCES.....	50
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE.....</b>	<b>55</b>

Pr APRI® 21 et Pr APRI® 28

(Comprimés de 1,5 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinylœstradiol, USP)

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique/ teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
Orale	Comprimés / 1,5 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinylœstradiol	Lactose monohydraté, lactose anhydre <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i>

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

APRI® (comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol) est indiqué pour :

- la prévention de la grossesse.

**CONTRE-INDICATIONS**

Les contraceptifs hormonaux combinés ne devraient pas être utilisés en présence de l'un des états de santé énumérés ci-après. Si l'un de ces états apparaissant pour la première fois pendant l'administration d'un contraceptif hormonal combiné, il faudrait immédiatement en cesser l'utilisation.

- Présence ou antécédents de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire);
- Antécédents ou épisode actuel de trouble vasculaire cérébral;
- Présence ou antécédents de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral [AVC]) ou d'états prodromiques (p. ex. accident ischémique transitoire, angine de poitrine);
- Cardiopathie valvulaire accompagnée de complications;
- Présence ou antécédents d'hépatopathie grave, et ce, jusqu'à ce que les valeurs de la fonction hépatique reviennent à la normale;
- Utilisation concomitante d'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**);

- Présence ou antécédents de tumeur hépatique (bénigne ou maligne);
- Cancer confirmé ou présumé dépendant des stéroïdes sexuels (p. ex. des organes génitaux ou du sein);
- Saignement vaginal anormal de cause inconnue;
- Ictère d'origine stéroïdienne, ictère cholestatique ou antécédents d'ictère gravidique;
- Toute lésion oculaire causée par une maladie vasculaire ophtalmique, telle que perte partielle ou totale de la vue ou anomalie du champ visuel;
- Grossesse confirmée ou présumée;
- Épisodes actuels ou antécédents de migraine avec aura focale;
- Antécédents ou épisode actuel de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie grave;
- Présence de facteurs de risque graves ou multiples de thrombose artérielle ou veineuse :
  - hypertension grave (tension artérielle systématiquement  $\geq 160/100$  mm Hg);
  - prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que la mutation du facteur V de Leiden et une résistance à la protéine C activée, un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, une hyperhomocystéinémie (p. ex. en raison des mutations C677T et A1298 du gène MTHFR), la mutation G20210A du gène de la prothrombine, et des anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiopline, anticoagulant lupique);
  - dyslipoprotéinémie grave;
  - tabagisme et âge supérieur à 35 ans;
  - diabète avec atteinte vasculaire;
  - chirurgie majeure associée à un risque élevé de thromboembolie postopératoire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**);
  - immobilisation prolongée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou aux composants du contenant. Voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### *Mises en garde et précautions importantes*

La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves associés au cœur et aux vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient significatif chez les utilisatrices de contraceptifs oraux de plus de 35 ans et en fonction du nombre de cigarettes fumées. C'est pourquoi les femmes de plus de 35 ans qui fument ne devraient pas utiliser de contraceptifs oraux combinés, y compris APRI® (voir **Appareil cardiovasculaire**, ci-après).

Les patientes doivent savoir que les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/SIDA. Pour se protéger contre les ITS, les patientes devraient utiliser des condoms en latex **EN ASSOCIATION AVEC** leur contraceptif oral.

## **Généralités**

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

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

Tout au long de cette section, le terme général « contraceptif hormonal combiné » est utilisé quand des données existent pour les contraceptifs oraux et ceux qui font appel à d'autres voies d'administration. Le terme « contraceptif oral combiné » (COC) est utilisé quand des données n'existent que pour les contraceptifs oraux.

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

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

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

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

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

## **Carcinogenèse et mutagenèse**

### ***Cancer du sein***

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

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

### ***Cancer du col de l'utérus***

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

### ***Carcinome hépatocellulaire***

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

## **Appareil cardiovasculaire**

### ***Facteurs prédisposant à la coronaropathie***

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

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

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

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

### ***Hypertension***

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

## **Fonction endocrinienne et métabolisme**

### ***Diabète***

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

### ***Effets sur les lipides et autres effets métaboliques***

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

## **Appareil digestif**

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

## **Appareil génito-urinaire**

### ***Saignements vaginaux***

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

### ***Fibromes***

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

### **Hématologie**

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

Des études épidémiologiques ont démontré que la fréquence de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux combinés à faible teneur en œstrogène (< 0,5 mg d'éthinylœstradiol) est d'environ 3 à 12 cas pour 10 000 femmes-années, mais cette estimation varie en fonction du progestatif. La fréquence est de 1 à 5 cas pour 10 000 femmes-années chez les femmes qui ne prennent pas de contraceptifs hormonaux combinés (59).

La prise de contraceptifs hormonaux combinés accroît le risque de TEV comparativement à la non-utilisation. L'augmentation du risque de TEV est maximale au cours de la première année d'utilisation. L'augmentation du risque de TEV associée à la prise de contraceptifs hormonaux combinés est inférieure au risque de TEV associé à la grossesse (évalué à 5 à 20 cas pour 10 000 années-femmes) ou au postpartum (estimé à 40 à 65 cas pour 10 000 années-femmes). Le risque augmente également après l'instauration d'un traitement par un contraceptif hormonal combiné ou après la reprise du traitement par un contraceptif hormonal combiné (le même ou un produit différent) après une interruption de 4 semaines ou plus. La TEV est mortelle dans 1 à 2 % des cas (23) (59).

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

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

Les symptômes des manifestations thrombotiques/thromboemboliques veineuses ou artérielles ou d'AVC peuvent inclure une douleur et/ou une enflure à une seule jambe, une douleur thoracique intense et soudaine (qu'elle irradie ou non dans le bras gauche), un essoufflement soudain, un début soudain d'une toux, tout mal de tête inhabituel intense prolongé, une perte soudaine partielle ou totale de la vue, une diplopie, un trouble de l'élocution ou une aphasie,

des vertiges, un collapsus avec ou sans convulsions partielles, une faiblesse ou des engourdissements très marqués affectant soudainement un côté ou une partie du corps, des troubles moteurs, un abdomen « aigu ».

### ***Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse***

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

- Des antécédents personnels;
- Des antécédents familiaux (comme un membre de la famille directe ayant présenté une TEV relativement jeune). Si l'on soupçonne une prédisposition héréditaire ou acquise à la TEV chez une femme, il faut l'adresser à un spécialiste avant de lui prescrire un contraceptif hormonal combiné;
- L'obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>);
- Le lupus érythémateux disséminé.

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

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

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

### ***Autres facteurs de risque de thromboembolie artérielle***

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

- augmentation en âge;
- tabagisme (le risque augmente davantage chez les personnes qui fument beaucoup ou qui avancent en âge, surtout chez les femmes de plus de 35 ans);
- dyslipoprotéïnémie;
- obésité (indice de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>);
- hypertension;
- migraine;
- cardiopathie valvulaire;
- fibrillation auriculaire;
- antécédents familiaux (p. ex. une thrombose artérielle chez un membre de la famille à un âge relativement jeune). Si l'on soupçonne une prédisposition héréditaire chez une femme, il faut l'adresser à un spécialiste avant de lui prescrire un contraceptif hormonal combiné.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

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

### ***Ictère***

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

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

Si une patiente présente un ictère de type cholestatique, elle ne doit pas recommencer à utiliser un contraceptif oral. Chez les femmes qui prennent un contraceptif hormonal, des modifications de la composition de la bile peuvent survenir et une augmentation de la fréquence des calculs biliaires a été signalée.

### ***Affection de la vésicule biliaire***

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

### ***Nodules hépatiques***

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

### ***Hépatite C***

Au cours d'études cliniques portant sur le traitement contre le VHC associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir (avec ou sans dasabuvir), une hausse du taux d'ALAT de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée plus fréquemment (différence significative) chez les femmes prenant des médicaments à base d'éthinylœstradiol tels que les CHC. L'utilisation de **APRI**<sup>®</sup> doit être interrompue avant d'entreprendre un traitement associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Les patientes peuvent recommencer à utiliser **APRI**<sup>®</sup> environ deux semaines après la fin du traitement d'association contre le VHC.

## **Système immunitaire**

### ***Œdème de Quincke***

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

## **Système nerveux**

### ***Migraine et céphalée***

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

## **Ophthalmologie**

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

## **Considérations péri-opératoires**

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

## **Psychiatrie**

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

## **Fonction rénale**

### ***Rétention hydrique***

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

## **Fonction sexuelle/reproduction**

### ***Retour de la fécondité***

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

### ***Aménorrhée***

Certaines femmes peuvent ne pas présenter de saignement de retrait pendant l'intervalle sans hormone. Si les directives de prise du COC ont été respectées, une grossesse est peu probable. Toutefois, si une femme n'a pas respecté ces directives durant la période précédant la première absence de saignement de retrait, ou si elle ne présente pas de saignement de retrait deux mois de suite, il faut écarter la possibilité d'une grossesse avant de poursuivre la prise du COC.

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

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

### ***Réduction de l'efficacité***

L'efficacité des comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol peut être réduite en présence de troubles gastro-intestinaux ou lors de l'oubli de comprimés ou de l'utilisation concomitante d'autres médicaments qui réduisent les concentrations plasmatiques de l'éthinylœstradiol ou de l'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

## **Peau**

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

## **Populations particulières**

### ***Femmes enceintes***

Les femmes enceintes ne devraient pas prendre de contraceptifs oraux. Si une femme devient enceinte pendant le traitement par APRI<sup>®</sup>, elle doit cesser de le prendre. Toutefois, s'il y a conception accidentelle au cours de l'utilisation d'un contraceptif oral, aucune donnée concluante n'indique que les œstrogènes et les progestatifs contenus dans les contraceptifs oraux nuisent au développement du fœtus.

### ***Femmes qui allaitent***

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

### ***Enfants***

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol n'ont pas été établies chez les femmes de moins de 18 ans.

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

### ***Personnes âgées***

APRI<sup>®</sup> n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

### ***Examen physique et suivi***

Avant de prescrire un contraceptif oral, on doit effectuer une anamnèse et un examen physique complet comprenant la mesure de la tension artérielle et prendre soigneusement note des antécédents familiaux. De plus, il faut éliminer la possibilité de troubles de la coagulation si un membre de la famille de la femme a présenté une maladie thromboembolique (p. ex. thrombose veineuse profonde, AVC, infarctus du myocarde) en jeune âge. Il faut aussi examiner les seins, le foie, les membres et les organes pelviens de la patiente et faire un test de Papanicolaou (PAP) si celle-ci est sexuellement active.

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

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables du médicament

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

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

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

- douleur abdominale
- aménorrhée pendant et après le traitement
- œdème de Quincke (les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber les symptômes d'œdème de Quincke, en particulier chez les femmes qui présentent un œdème de Quincke héréditaire<sup>a</sup>)
- trouble auditif
- métrorragie
- modifications mammaires : sensibilité, augmentation du volume des seins, sécrétion
- cataracte
- modifications de l'appétit
- modification de la courbure de la cornée (accentuation)
- modification de la tolérance au glucose ou effet sur l'insulinorésistance périphérique
- modifications de la libido
- modification du flux menstruel
- prise ou perte de poids
- chloasma ou mélasme pouvant persister
- ictère cholestatique
- chorée
- maladie de Crohn

- syndrome évoquant une cystite
- diarrhée
- étourdissements
- dysménorrhée
- œdème
- hyperplasie endocervicale
- érythème polymorphe
- érythème noueux
- calculs biliaires<sup>a</sup>
- symptômes gastro-intestinaux (tels que crampes abdominales et ballonnement)
- céphalée
- syndrome hémolytique et urémique
- éruption hémorragique
- *herpes gestationis*<sup>a</sup>
- hirsutisme
- hypersensibilité
- hypertension<sup>a</sup>
- hypertriglycémie (augmentation du risque de pancréatite lors de l'utilisation de COC)
- altération de la fonction rénale
- augmentation de la taille d'un léiomyome utérin
- intolérance aux verres de contact
- ictère lié à une cholestase<sup>a</sup>
- trouble de la fonction hépatique
- perte de cheveux
- dépression
- migraine
- nervosité
- névrite optique
- perte de l'ouïe liée à l'otospongiose<sup>a</sup>
- pancréatite
- porphyrie
- diminution possible de la lactation lors de l'utilisation du contraceptif oral immédiatement après l'accouchement
- symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel
- prurit lié à une cholestase<sup>a</sup>
- éruption cutanée (allergique)
- maladie de Raynaud
- diminution de la tolérance aux glucides
- thrombose rétinienne
- rhinite
- microrragie
- chorée de Sydenham
- lupus érythémateux disséminé<sup>a</sup>
- infertilité temporaire après l'arrêt du traitement

- colite ulcéreuse
- urticaire
- candidose vaginale
- écoulement vaginal
- vaginite

<sup>a</sup> Survenue ou aggravation de conditions pour lesquelles le lien avec la prise d'un COC est incertain.

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

*Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables observés peuvent ne pas refléter ceux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament provenant des essais cliniques peuvent être utiles pour connaître les événements indésirables liés aux médicaments et leur fréquence approximative.*

Parmi les 1195 sujets, 86 % ont signalé un ou plusieurs événements indésirables. Selon les investigateurs, la plupart de ces événements (64 %) n'étaient pas attribuables à l'utilisation des comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol (1,5 mg/0,03 mg). Environ 12 % de la population totale des participantes ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable.

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

CATÉGORIE D'EI CLINIQUES	NOUVELLES UTILISATRICES N (%) <sup>a</sup>		CHANGEMENT DE CONTRACEPTIF N (%)		TOTAL N (%)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Total des patientes inscrites	549	(100,0)	645	(100,0)	1,194 <sup>b</sup>	(100,0)
Patientes ayant présenté un EI clinique	458	(83,4)	569	(88,2)	1,027	(86,0)
Patientes ayant présenté un EI clinique grave	20	(3,6)	18	(2,7)	38	(3,1)
Patientes ayant présenté un EI clinique ayant contribué à l'abandon du traitement <sup>c</sup>	76	(13,8)	70	(10,9)	146	(12,2)
Patientes ayant présenté un EI clinique raisonnablement, possiblement, probablement ou certainement lié au traitement	197	(35,8)	236	(36,5)	433	(36,2)

<sup>a</sup> Les pourcentages sont exprimés par rapport au nombre total de patientes ayant participé.

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

<sup>c</sup> En tout, 145 participantes ont évoqué un EI clinique comme principale raison justifiant l'abandon du traitement.

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

Des examens ophtalmologiques détaillés, y compris au moyen d'une lampe à fente, ont été effectués chez un sous-groupe de 28 femmes en bonne santé au début de l'étude et après 12 cycles. Aucune baisse d'acuité visuelle n'a été signalée. Un examen ophtalmologique complet n'a permis de lier aucun changement à l'utilisation des comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol.

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

– Appareil ou système –  Événement indésirable	Cycle						
	1	2	3		12	18	21
	Nombre de patientes par cycle						
	1 095	1 064	1 001	863	465	115	30
– Organisme en général –							
Douleur abdominale	115 (10,5)	71 (6,7)	58 (5,8)	42 (4,9)	20 (4,3)	4 (3,5)	1 (3,3)
Asthénie	27 (2,5)	18 (1,7)	11 (1,1)	11 (1,3)	2 (0,4)	1 (0,9)	1 (3,3)
Malaise	26 (2,4)	13 (1,2)	10 (1,0)	6 (0,7)	4 (0,9)	2 (1,7)	0 (0,0)
– Appareil digestif –							
Diarrhée	40 (3,6)	29 (2,7)	23 (2,3)	26 (3,0)	3 (0,6)	2 (1,7)	0 (0,0)
Dyspepsie	13 (1,2)	12 (1,1)	9 (0,9)	10 (1,2)	5 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nausée	99 (9,0)	66 (6,2)	55 (5,5)	26 (3,0)	8 (1,7)	3 (2,6)	0 (0,0)
Vomissement	25 (2,3)	22 (2,1)	21 (2,1)	16 (1,8)	4 (0,9)	0 (0,0)	1 (3,3)
– Appareil locomoteur –							
Dorsalgie	78 (7,1)	47 (4,4)	30 (3,0)	27 (3,1)	14 (3,0)	3 (2,6)	1 (3,3)
– Système nerveux/psychiatrie –							
Dépression	25 (2,3)	20 (1,9)	18 (1,8)	10 (1,2)	4 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Étourdissements	18 (1,6)	16 (1,5)	8 (0,8)	18 (2,1)	3 (0,6)	1 (0,9)	0 (0,0)
Céphalée	389 (35,5)	286 (26,9)	220 (22,0)	191 (22,1)	87 (18,7)	19 (16,5)	5 (16,7)
Migraine	21 (1,9)	23 (2,2)	13 (1,3)	11 (1,3)	3 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
– Appareil respiratoire –							
Rhinite allergique	9 (0,8)	11 (1,0)	13 (1,3)	9 (1,0)	12 (2,6)	1 (0,9)	0 (0,0)
Toux	26 (2,4)	17 (1,6)	17 (1,7)	16 (1,8)	5 (1,1)	2 (1,7)	0 (0,0)
Grippe	25 (2,3)	27 (2,5)	11 (1,1)	11 (1,3)	4 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Pharyngite	65 (5,9)	45 (4,2)	42 (4,2)	27 (3,1)	11 (2,4)	5 (4,4)	0 (0,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	93 (8,5)	86 (8,1)	63 (6,3)	52 (6,0)	20 (4,3)	7 (6,1)	1 (3,3)
– Appareil génito-urinaire –							
Douleur aux seins	75 (6,8)	55 (5,2)	51 (5,1)	15 (1,7)	4 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Dysménorrhée	323 (29,5)	155 (14,6)	121 (12,1)	88 (10,2)	49 (10,5)	8 (7,0)	5 (16,7)
Candidose vaginale	11 (1,0)	12 (1,1)	7 (0,7)	14 (1,6)	9 (1,9)	3 (2,6)	0 (0,0)
Cystite	9 (0,8)	11 (1,0)	7 (0,7)	5 (0,6)	4 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)

\* Événements indésirables signalés chez plus de 5 % des patientes.

## **Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament**

Les effets indésirables les plus graves liés à l'utilisation des COC sont indiqués dans la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Les effets indésirables ci-dessous ont également été signalés chez les utilisatrices de COC, mais leur lien avec ces derniers n'a été ni confirmé ni réfuté<sup>1</sup>.

<b>Appareil ou système</b>	<b>Fréquent/peu fréquent (plus de 1/1000)</b>	<b>Rare (moins de 1/1000)</b>
Troubles du système immunitaire		Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Gain pondéral, rétention hydrique	Perte pondérale
Troubles du système nerveux	Céphalée, migraine, baisse de la libido, humeur dépressive, altération de l'humeur	Augmentation de la libido
Troubles oculaires		Intolérance aux verres de contact
Troubles gastro-intestinaux	Nausée, vomissements, douleur abdominale, diarrhée	
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption cutanée, urticaire	Érythème noueux, érythème polymorphe
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Douleur aux seins, sensibilité des seins, hypertrophie des seins	Pertes vaginales, écoulement des seins

<sup>1</sup> Le terme MedDRA (version 6.1) le plus approprié a été utilisé pour décrire un effet indésirable. Quoique les synonymes et les affections liées n'aient pas été énumérés, ils devraient également être pris en considération.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Remarque : Les renseignements d'ordonnance des médicaments concomitants doivent être consultés afin de déterminer les interactions potentielles.

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

*Métabolisme hépatique* : Des interactions peuvent survenir avec les produits médicinaux ou les herbes médicinales qui induisent les enzymes microsomales, particulièrement les enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP). Ces interactions peuvent entraîner une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et une réduction de leurs concentrations plasmatiques en plus de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux combinés, y compris APRI®. Ces produits et ces herbes médicinales sont marqués d'un astérisque (\*) dans les sous-sections Interactions médicament-médicament et Interactions médicament-herbes médicinales ci-dessous. L'induction enzymatique

peut survenir après quelques jours de traitement et elle atteint généralement son apogée après quelques semaines. Après l'arrêt du traitement concomitant, l'induction enzymatique peut se poursuivre pendant environ 28 jours. Le recours à autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par les produits médicinaux entraînant une induction enzymatique doit être envisagé chez les femmes traitées à long terme avec de tels produits.

### **Interactions médicament-médicament**

**Tableau 1. Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux**

<b>Classe du composé</b>	<b>Médicament</b>	<b>Mécanisme proposé</b>	<b>Prise en charge proposée</b>
Antiacides		Réduction de l'absorption intestinale des progestatifs.	Espacer de deux heures la prise de chacun des médicaments.
Antibiotiques (30)	Rifabutine(*) Rifampicine(*)	Augmentation du métabolisme des progestatifs. Accélération présumée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode.  Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à APRI® pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
	Chloramphénicol Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Également, trouble de la circulation entérohépatique.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à APRI® pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux, ce qui accroît le risque d'ictère cholestatique.	

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Prise en charge proposée
Anticonvulsivants (31-33)	Carbamazépine(*) Felbamate(*) Lamotrigine(*) Oxcarbazépine(*) Phénobarbital(*) Phénytoïne(*) Primidone(*) Topiramate(*)	Induction des enzymes microsomaux hépatiques : accélération du métabolisme des œstrogènes et intensification de la fixation du progestatif et de l'éthinylœstradiol à la protéine de liaison des stéroïdes sexuels (SHBG).	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à APRI® pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
Antifongiques	Griséofulvine(*)	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode.  Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à APRI® pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
Hypocholestérolémian ts	Clofibrate	Réduction des taux sériques élevés de triglycérides et de cholestérol, ce qui réduit l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs de la protéase du VHC  Inhibiteurs de la protéase du VIH (34)  Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (29, 35)	Bocéprévir Télaprévir  Nelfinavir(*) Ritonavir(*)  Névirapine(*) Éfavirenz(*)	Les traitements d'association contre le VHC et le VIH peuvent modifier la clairance des hormones sexuelles et entraîner une diminution, une augmentation ou aucun changement des concentrations plasmatiques de l'œstrogène ou du progestatif contenu dans le produit.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à APRI® pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Prise en charge proposée
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Glutéthimide(*) Méprobamate(*)	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à APRI® pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
Médicaments contre l'hypertension artérielle pulmonaire	Bosentan(*)	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à APRI® pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
Divers médicaments	Analgésiques Antihistaminiques Antimigraineux Phénylbutazone Vitamine E	Réduction possible de l'efficacité des contraceptifs oraux, qui reste à confirmer.	

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

Si la prise du médicament concomitant se poursuit après la prise du dernier comprimé de contraceptifs oraux combinés de la plaquette en cours d'utilisation, la prise des comprimés de contraceptifs oraux combinés de la prochaine plaquette doit être commencée sans délai, c'est-à-dire en omettant la période sans hormone.

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

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Prise en charge proposée
Alcool		Augmentation possible des concentrations d'éthanol ou d'acétaldéhyde.	Employer avec prudence.
Agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-2	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Employer avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation et réduisent l'efficacité des anticoagulants. Les contraceptifs oraux peuvent toutefois accentuer l'effet des anticoagulants chez certaines patientes.	Utiliser une autre méthode.
Anticonvulsivants	Tous	Les œstrogènes peuvent accroître le risque de convulsions.	Utiliser une autre méthode.
	Lamotrigine	Des convulsions peuvent survenir par suite de la réduction des concentrations de lamotrigine.	Utiliser une autre méthode.
Antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent altérer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utiliser un contraceptif oral à faible dose d'œstrogène et de progestatif ou une autre méthode. Surveiller la glycémie.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthildopa	L'œstrogène cause une rétention sodique; le progestatif n'a pas d'effet.	Utiliser un contraceptif oral à faible teneur en œstrogène ou une autre méthode.
	Bêtabloquants	Augmentation de l'effet du médicament (réduction du métabolisme).	Adapter au besoin la dose du médicament. Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Augmentation du métabolisme et de la clairance rénale.	Il se peut qu'on doive augmenter la dose du médicament.
	Antipyridine	Altération du métabolisme.	Réduire la dose du médicament.
	AAS	Les effets de l'AAS peuvent être réduits par l'utilisation de courte durée d'un contraceptif oral.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'AAS en cas de traitement prolongé par l'AAS.
Acide aminocaproïque		En théorie, une hypercoagulabilité peut survenir parce que les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter la prise concomitante.
Bêtamimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Adapter au besoin la dose du médicament. La suspension de la prise du médicament peut entraîner une activité excessive du médicament.
Caféine		Les effets de la caféine peuvent être accentués, car les contraceptifs oraux peuvent altérer le métabolisme hépatique de la caféine.	Employer avec prudence.

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Prise en charge proposée
Hypocholestérolémiant	Clofibrate	Les contraceptifs oraux peuvent s'opposer à l'effet des hypocholestérolémiant. Les contraceptifs oraux peuvent aussi augmenter le métabolisme du clofibrate.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose du clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisonne	Augmentation marquée des concentrations sériques.	Il pourrait être nécessaire de réduire la dose.
Cyclosporine		Peut mener à une augmentation des concentrations de cyclosporine et à l'hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourrait être nécessaire de diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		Il a été signalé que les contraceptifs oraux pouvaient altérer le métabolisme des folates.	La patiente pourrait nécessiter un apport alimentaire additionnel ou un supplément.
Mépéridine		Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC en raison de la baisse du métabolisme de la mépéridine.	Utiliser cette association avec prudence.
Tranquillisants à base de phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et tous les médicaments semblables	Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémiant de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou un contraceptif oral à plus faible dose. En cas de galactorrhée ou d'hyperprolactinémie, utiliser une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Augmentation de l'effet (augmentation du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Réduction de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les concentrations de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (possiblement d'autres)	Augmentation des effets indésirables (p. ex. dépression).	Utiliser avec prudence.
Vitamine B <sub>12</sub>		On a signalé que les contraceptifs oraux pouvaient réduire les concentrations sériques de vitamine B <sub>12</sub> .	La patiente pourrait nécessiter un apport alimentaire supplémentaire ou un supplément.

Lorsqu'administrés en concomitance avec des contraceptifs hormonaux, de nombreux traitements d'association au moyen d'inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. le nelfinavir), d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. la névirapine) ou de produits médicaux contre le VHC (p. ex. le bocéprévir et le télaprévir) peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des progestatifs (y compris l'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel) ou des œstrogènes. Les changements induits peuvent, dans certains cas, être importants sur le plan clinique.

Au cours d'études cliniques portant sur le traitement contre le VHC associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir (avec ou sans dasabuvir), une hausse du taux d'ALAT de plus de 5 fois

la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée plus fréquemment (différence significative) chez les femmes prenant des médicaments à base d'éthinylœstradiol tels que les CHC. L'utilisation d'APRI® doit être interrompue avant d'entreprendre un traitement associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les patientes peuvent recommencer à utiliser APRI® environ deux semaines après la fin du traitement d'association contre le VHC.

La prise concomitante d'inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 puissants (p. ex. le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine) ou modérés (p. ex. le fluconazole, le diltiazem, l'érythromycine) peut augmenter les concentrations sériques des œstrogènes ou des progestatifs, y compris l'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel.

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les produits contenant du millepertuis(\*) (*Hypericum perforatum*) peuvent produire une induction des enzymes hépatiques (cytochrome P<sub>450</sub>) et de la glycoprotéine p, un transporteur membranaire, et réduire l'efficacité des stéroïdes contraceptifs. Des métrorragies peuvent aussi y être associées. Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à APRI® pendant l'administration du produit à base d'herbes médicinales et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée, utiliser une autre méthode contraceptive.

### **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

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

#### ***Épreuves de la fonction hépatique***

Aspartate aminotransférase (ASAT) sérique : augmentations variables signalées.

Phosphatase alcaline et gamma-glutamyl transférase (GGT) : légère augmentation.

#### ***Tests de coagulation***

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

#### ***Épreuve de la fonction thyroïdienne***

La liaison aux protéines de la thyroxine augmente comme en témoigne l'augmentation de la concentration sérique totale de thyroxine et la diminution du T<sub>3</sub> capté sur résine.

### ***Lipoprotéines***

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

### ***Gonadotrophines***

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

### ***Tolérance au glucose***

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

### ***Prélèvements de tissus***

Avant l'examen de prélèvements obtenus par suite d'une intervention chirurgicale ou de frottis vaginaux, les anatomopathologistes doivent savoir que les échantillons proviennent d'une femme qui utilise un contraceptif oral.

### **Bienfaits non contraceptifs des contraceptifs oraux**

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

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Les patientes doivent être avisées de lire le dépliant de conditionnement et l'étiquette du jour de la semaine avant de commencer le traitement par APRI® et toutes les fois qu'un doute survient

quant à l'administration. Si des questions supplémentaires subsistent, les patientes devraient communiquer avec leur médecin ou le personnel de leur clinique.

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

### **Posologie**

**APRI® 21 (schéma de 21 jours) :** La patiente prend un comprimé rose par jour pendant 21 jours consécutifs (trois semaines), puis aucun comprimé pendant une semaine. La période correspondant à la prise d'aucun comprimé ne doit pas dépasser 7 jours consécutifs. La patiente commencera un nouveau distributeur le huitième jour. Les menstruations surviendront pendant les 7 jours sans comprimés (il est possible que les saignements soient moins abondants et durent moins longtemps que d'habitude).

**APRI® 28 (schéma de 28 jours) :** La patiente prend un comprimé rose par jour pendant 21 jours consécutifs (trois semaines), puis un comprimé blanc par jour pendant les sept jours suivants (une semaine). La patiente commencera un nouveau distributeur (les comprimés roses) le huitième jour, après avoir pris tous les comprimés blancs. Les menstruations surviendront pendant la prise des comprimés blancs. Avec ce schéma, la patiente ne doit pas passer une journée sans prendre de comprimé.

### ***Comprimés oubliés***

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

<b>Début un dimanche</b>	<b>Début le jour 1</b>
<b>Oubli de 1 comprimé</b>	<b>Oubli de 1 comprimé</b>
Prenez-le aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre 2 comprimés le même jour.	Prenez-le aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre 2 comprimés le même jour.
<b>Oubli de 2 comprimés de suite</b>	<b>Oubli de 2 comprimés de suite</b>
<p><b>Deux premières semaines :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prenez 2 comprimés le jour où vous constatez l'oubli et 2 comprimés le jour suivant.</li> <li>2. Ensuite, prenez 1 comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de 7 jours après l'oubli.</li> </ol> <p><b>Troisième semaine</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche.</li> <li>2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de 7 jours après l'oubli.</li> <li>4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'êtes pas menstruée 2 mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</b></p>	<p><b>Deux premières semaines :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prenez 2 comprimés le jour où vous constatez l'oubli et 2 comprimés le jour suivant.</li> <li>2. Ensuite, prenez 1 comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de 7 jours après l'oubli.</li> </ol> <p><b>Troisième semaine</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.</li> <li>2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de 7 jours après l'oubli.</li> <li>3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'êtes pas menstruée 2 mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</b></p>
<b>Oubli de 3 comprimés de suite ou plus</b>	<b>Oubli de 3 comprimés de suite ou plus</b>
<p><b>N'importe quand au cours du cycle :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Continuez à prendre 1 comprimé par jour jusqu'au dimanche.</li> <li>2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de 7 jours après l'oubli.</li> <li>4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'êtes pas menstruée 2 mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</b></p>	<p><b>N'importe quand au cours du cycle :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.</li> <li>2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de 7 jours après l'oubli.</li> <li>3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'êtes pas menstruée 2 mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</b></p>

L'oubli de comprimés peut entraîner des microrragies ou de légers saignements, même si les comprimés oubliés sont repris plus tard. La patiente peut également avoir de légères nausées les jours où elle prend deux comprimés pour rattraper des comprimés oubliés.

Si la femme oublie de prendre un comprimé, à n'importe quel moment du cycle, elle pourrait devenir enceinte. Le risque de grossesse est plus élevé lorsqu'un distributeur est commencé en retard ou lorsque l'oubli d'un ou de plusieurs comprimés survient au début ou à la fin du cycle.

La patiente doit être avisée de toujours avoir une méthode auxiliaire de contraception (comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) qu'elle peut utiliser si elle oublie des comprimés, ainsi qu'un distributeur supplémentaire plein.

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

**À l'intention des patientes qui suivent le schéma posologique de 28 jours (APRI® 28) :** Si la patiente oublie un ou plusieurs des sept comprimés blancs (sans hormones) au cours de la quatrième semaine, elle n'a qu'à jeter de manière sécuritaire les comprimés oubliés et à continuer de prendre un comprimé chaque jour jusqu'à ce que le distributeur soit vide. Il n'y a pas lieu d'utiliser une méthode de contraception auxiliaire.

### **Administration**

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

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

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

Le schéma posologique ne doit pas être modifié (la patiente ne doit pas arrêter de prendre les comprimés) même si elle n'a pas de relations sexuelles souvent.

Au moment de recevoir un traitement médical, quel qu'il soit, la patiente doit mentionner à son médecin qu'elle prend un contraceptif oral.

### ***En cas de vomissements***

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

## ***Remarques particulières concernant l'administration du médicament***

### Quand commencer APRI®

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

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

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

**Après un avortement au premier trimestre :** La patiente peut commencer à prendre APRI® immédiatement. Ainsi, elle n'a pas besoin d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire.

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

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

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

## **SURDOSAGE**

### **Traitement d'un surdosage ou d'une ingestion accidentelle**

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

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

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

### **Mode d'action**

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

### **Pharmacodynamie**

L'effet contraceptif des COC est le résultat d'interactions entre divers facteurs, les plus importants étant l'inhibition de l'ovulation et les modifications des sécrétions cervicales.

Le désogestrel, composant progestatif d'APRI<sup>®</sup>, a une faible activité androgénique relativement à son activité progestogénique, et il peut augmenter le rapport HDL/LDL et le rapport apolipoprotéine A-1/B sans modifier le taux de HDL<sub>2</sub>. Comme pour les autres contraceptifs oraux, ces changements du profil lipidique peuvent être associés à une augmentation des triglycérides.

### **Pharmacocinétique**

Le désogestrel (DSG) est rapidement et presque totalement absorbé, puis converti en 3-kéto-désogestrel (3-K-DSG), son métabolite biologiquement actif. À la suite d'une dose unique de comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol, la concentration maximale de 3-K-DSG, d'environ 6 pmol/mL, est obtenue après 1,6 heure, et l'aire sous la courbe (ASC<sub>0-∞</sub>) est d'environ

59 pmol/mL·h. À l'état d'équilibre, atteint à partir du 19<sup>e</sup> jour, la concentration maximale est d'environ 18 pmol/mL après 1,4 heure. La concentration plasmatique minimale du 3-K-DSG à l'état d'équilibre est d'environ 4 pmol/mL et l'ASC<sub>0-24</sub> à l'état d'équilibre s'établit à environ 161 pmol/mL·h. La biodisponibilité relative du 3-K-DSG est d'environ 84 %, et sa demi-vie d'élimination est d'environ 38 heures à l'état d'équilibre.

Les principaux métabolites de la première phase, sont le 3 $\alpha$ -OH-désogestrel, le 3 $\beta$ -OH-désogestrel et le 3 $\alpha$ -OH, 5 $\alpha$ -OH-désogestrel. Ces produits de dégradation sont en partie conjugués en métabolites polaires (deuxième phase du métabolisme), surtout des sulfates et des glucuronides. Au bout de 24 heures, environ 48 % du 3-K-DSG est retrouvé intact dans les urines.

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

L'EE fait l'objet d'une importante conjugaison présystémique (deuxième phase du métabolisme). La portion qui échappe à la conjugaison dans la paroi du tractus gastro-intestinal subit une première phase de transformation et une conjugaison dans le foie (deuxième phase du métabolisme). Les principaux métabolites issus de la première phase sont le 2-OH-éthinylœstradiol et le 2-métoxy-éthinylœstradiol. Les composés conjugués (sulfates et glucuronides) de l'EE et les métabolites issus de la première phase, excrétés dans la bile, peuvent ensuite passer dans la circulation entérohépatique.

### **Absorption**

Le désogestrel (DSG) est rapidement et presque totalement absorbé, puis converti en étonogestrel (ENG), son métabolite biologiquement actif. Après administration par voie orale, la biodisponibilité relative du désogestrel, comparativement à la solution, telle que mesurée selon les taux sériques d'étonogestrel, est d'environ 100 %. L'éthinylœstradiol est absorbé rapidement et presque complètement. Lorsque les produits à teneur plus faible et plus forte en désogestrel (0,100 mg de désogestrel/0,025 mg d'éthinylœstradiol et 0,15 mg de désogestrel/0,025 mg d'éthinylœstradiol) étaient comparés à la solution, la biodisponibilité relative de l'éthinylœstradiol était de 92 % et 98 % respectivement. L'effet des aliments sur la biodisponibilité des comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol après administration par voie orale n'a pas été évalué.

### **Distribution**

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

## **Métabolisme**

*Désogestrel* : Le désogestrel est rapidement et totalement métabolisé en étonogestrel par hydroxylation dans la muqueuse intestinale et par premier passage dans le foie. Des données résultant d'essais *in vitro* semblent indiquer que l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P<sub>450</sub> joue un rôle important dans la bioactivation du désogestrel. La métabolisation additionnelle de l'étonogestrel en ses principaux métabolites 6β-hydroxy, étonogestrel et 6β-13 éthyl-dihydroxylé est catalysée par le CYP3A4. D'autres métabolites (p. ex. 3α-OH-désogestrel, 3β-OH- désogestrel, et 3α-OH-5α-H-désogestrel) ont également été identifiés; ces métabolites peuvent être transformés par conjugaison en dérivés glucuronides et sulfates.

*Éthinylœstradiol* : L'éthinylœstradiol subit une conjugaison présystémique importante (deuxième phase du métabolisme). La portion qui échappe à la conjugaison dans la paroi du tractus gastro-intestinal subit une première phase de transformation et une conjugaison dans le foie (deuxième phase du métabolisme). Les principaux métabolites issus de la première phase sont le 2-OH-éthinylœstradiol et le 2-méthoxy-éthinylœstradiol. Les composés conjugués (sulfates et glucuronides) de l'éthinylœstradiol et les métabolites issus de la première phase, excrétés dans la bile, peuvent ensuite passer dans la circulation entérohépatique.

## **Excrétion**

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

## **Populations particulières et états pathologiques**

### ***Race***

Aucune donnée ne permet de déterminer les effets de la race sur la pharmacocinétique des comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol.

### ***Insuffisance hépatique***

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

### ***Insuffisance rénale***

Aucune étude formelle n'a été menée dans le but d'évaluer l'effet d'atteintes rénales sur l'élimination d'APRI®.

## CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Ranger le produit dans un endroit sécuritaire, hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

## DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Une fois entamés, les distributeurs d'APRI 21 et APRI 28 doivent être protégés de la lumière au moyen de l'étui protecteur fourni. Toute portion inutilisée du produit et tout matériel utilisé avec celui-ci doivent être mis au rebut conformément aux exigences locales en la matière.

## FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Formes pharmaceutiques et conditionnement

- **APRI® 21** : Chaque sachet contient un distributeur thermoformé Aclar contenant 21 comprimés actifs roses de forme ronde. Chaque comprimé rose (portant les inscriptions « dp » d'un côté et « 575 » de l'autre) contient 1,5 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinylœstradiol.
- **APRI® 28** : Chaque sachet contient un distributeur thermoformé Aclar contenant 21 comprimés actifs roses, de forme ronde et 7 comprimés inactifs blancs, de forme ronde. Chaque comprimé rose (portant les inscriptions « dp » d'un côté et « 575 » de l'autre) contient 1,5 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinylœstradiol. Chaque comprimé blanc (portant les inscriptions « dp » d'un côté et « 570 » de l'autre) contient des ingrédients inactifs.

### Composition

APRI 21 et APRI 28 renferment tous deux 21 comprimés actifs roses contenant 1,5 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinylœstradiol. Les ingrédients inactifs incluent : lactose monohydraté; amidon pré-gélatinisé; vitamine E; povidone; silice colloïdale; acide stéarique; Opadry bordeaux YS-1-16002 (contenant : hydroxypropylméthylcellulose, dioxyde de titane et polyéthylène glycol), rouge FD&C n° 40 sur substrat d'aluminium, polysorbate 80, bleu FD&C n° 2 sur substrat d'aluminium; Opadry clair YS-1-7472 (contenant : hydroxypropylméthylcellulose et polyéthylène glycol). APRI 28 contient aussi les ingrédients inactifs suivants : lactose anhydre; amidon pré-gélatinisé; cellulose microcristalline; stéarate de magnésium.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

##### I. Progestatif

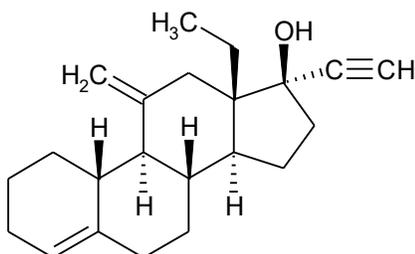
Dénomination commune : Désogestrel

Dénomination systématique : 17 ( $\alpha$ )-13-éthyle-11-méthylène 18, 19-dinor-pregna-4-en-20-yn-17-ol

Formule moléculaire :  $C_{22}H_{30}O$

Poids moléculaire : 310,48 g/mol

Formule développée :



Forme physique : Poudre cristalline blanche

Solubilité : Solubilité à 20 °C : n-Hexane : 40 mg/mL  
Éthanol (96 %) : > 200 mg/mL  
Acétate d'éthyle : > 150 mg/mL  
Eau : pratiquement insoluble

Point de fusion : 110-112 °C

## II. Œstrogène

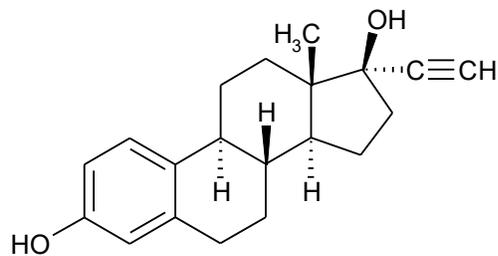
Dénomination commune : Éthinylœstradiol

Dénomination systématique : 19-nor-17 $\alpha$ -prégna-1,3,5(10)-triène-20-yne-3,17-diol

Formule moléculaire : C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

Poids moléculaire : 296,4 g/mol

Formule développée :



Forme physique : Poudre cristalline blanche

Solubilité : Soluble dans l'éthanol, l'éther, l'acétone et le chloroforme; pratiquement insoluble dans l'eau.

Point de fusion : 182-184 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Études sur la biodisponibilité comparative

Une seule étude de bioéquivalence a été menée auprès de 25 femmes. L'étude à répartition aléatoire portant sur l'administration d'une seule dose, à deux permutations, comprenant une période d'élimination de 28 jours entre les traitements, a été menée auprès de sujets à jeun. L'objectif de l'étude était de comparer la vitesse et l'ampleur d'absorption d'APRI (produit à l'étude) à celles de Marvelon® (produit de référence canadien), administrés à raison de 2 comprimés de 0,15/0,03 mg, à des sujets à jeun.

<b>Biodisponibilité comparative d'APRI® p/r à Marvelon®</b>				
<b>3-kéto-désogestrel</b>				
Après l'administration de comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol (2 comprimés de 0,15/0,03 mg)				
À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	APRI®	Marvelon®‡	Rapport des moyennes géométriques (%) <sup>€</sup>	Intervalle de confiance à 90 % <sup>€</sup>
ASC <sub>0-72</sub> (ng•h/mL)	24,45 25,15 (23,20)	24,64 25,56 (28,14)	99,23	95,42 - 103,18
ASC <sub>1</sub> (ng•h/mL)	32,14 33,03 (23,57)	32,68 34,22 (32,10)	97,00	93,15 - 101,01
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3,23 3,41 (33,51)	2,71 2,93 (36,99)	118,70	105,98 - 132,95
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,50 (0,67 – 2,25)	1,52 (1,00 - 5,00)		
t <sub>1/2</sub> <sup>†</sup> (h)	40,73 (35,48)	39,72 (37,80)		

‡ Marvelon® (comprimés de désogestrel et éthinylœstradiol) à 0,15/0,03 mg de Merck Canada Inc. ont été achetés au Canada.

€ D'après les estimations de la moyenne des moindres carrés.

§ Exprimé en médiane (intervalle) seulement.

† Exprimé en moyenne (% CV) seulement.

<b>Éthinylœstradiol</b>				
Après l'administration de comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol (2 comprimés de 0,15/0,03 mg)				
À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	APRI®	Marvelon®‡	Rapport des moyennes géométriques (%) <sup>€</sup>	Intervalle de confiance à 90 % <sup>€</sup>
ASC <sub>T</sub> (pg•h/mL)	1274,11 1331,65 (29,11)	1325,57 1384,81 (28,97)	96,24	92,29 - 100,35
ASC <sub>I</sub> (pg•h/mL)	1340,37 1396,61 (28,23)	1398,00 1455,40 (27,69)	96,02	91,99 - 100,21
C <sub>max</sub> (pg/mL)	120,01 125,63 (28,49)	119,49 126,24 (31,55)	100,89	94,17 - 108,10
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,50 (1,00 - 2,50)	1,50 (1,00 - 3,00)		
t <sub>1/2</sub> <sup>†</sup> (h)	16,66 (30,61)	15,95 (25,58)		

‡ Marvelon® (comprimés de désogestrel et éthinylœstradiol) à 0,15/0,03 mg de Merck Canada Inc. ont été achetés au Canada.

€ D'après les estimations de la moyenne des moindres carrés.

§ Exprimé en médiane (intervalle) seulement.

† Exprimé en moyenne (% CV) seulement.

Une vaste expérience clinique (de plus de 125 000 cycles dans le seul cadre de rapports publiés) a permis de documenter l'efficacité des comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol.

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

Envergure de l'étude	Nombre d'études	Nombre total de participantes admises	Exposition minimale calculée au médicament (n <sup>bre</sup> de cycles) <sup>a</sup>	Nombre total de grossesses observées
> 500	6	53 773	106 399	5
201-500	8	2 514	11 380	2
101-200	4	437	689	0
51-100	9	704	2 174	1
26-50	27	970	1 762	0
1-25	80	1 058	2 804	0
Total	134	59 456	125 208	8

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

En outre, plusieurs études bien contrôlées ont été effectuées pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol. L'un de ces essais comprenait 1 195 patientes et portait sur un total de 11 426 cycles.

(a) Indice de Pearl

La valeur de l'indice de Pearl calculée chez les utilisatrices des comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol se compare avantageusement à celle rapportée pour les autres contraceptifs oraux à faible dose. Dans le cadre de cette étude, 9 participantes sont devenues enceintes. Toutes ces grossesses étaient liées à un échec attribuable à l'utilisatrice. La valeur de l'indice de Pearl s'établit donc à 0,00.

N	CYCLES	INDICE DE PEARL	
		MÉTHODE	TOTAL
1	11,656	0,00	0,92

(b) Estimation basée sur la table de survie

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

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

(c) Maîtrise du cycle menstruel

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

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

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

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

### FRÉQUENCE PAR CYCLE DE MÉTRORRAGIES ET DE MICRORRAGIES

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

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

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

#### (d) Métabolisme des lipides

Des données épidémiologiques, biochimiques et autres ont permis d'établir un lien causal largement accepté entre la maladie cardiaque ischémique et un profil lipidique/lipoprotéinique plasmatique défavorable, spécifiquement un rapport LDL/HDL élevé. Il a aussi été démontré que les androgènes ont un effet défavorable sur le rapport lipides/lipoprotéines, mais que les œstrogènes ont un effet bénéfique, principalement en augmentant le taux de HDL<sub>2</sub> et, de façon moins importante, en réduisant le taux des LDL. Les principaux effets indésirables ou contraires à l'action bénéfique des œstrogènes ont donc une importance cruciale dans toute contraception à long terme.

Les comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol ont entraîné une augmentation du taux de cholestérol HDL et une réduction du taux de cholestérol LDL, sans toutefois modifier les taux de HDL<sub>2</sub> et d'apolipoprotéine B. Il n'affecte donc pas de façon significative le rapport HDL<sub>2</sub>/LDL. Comme pour les autres contraceptifs oraux, les comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol peuvent être associés à une augmentation du taux plasmatique de triglycérides.

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

		Comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol (1,5 mg/0,03 mg)
Cholestérol total	Aucun changement	12
	Augmentation	0
Triglycérides	Aucun changement	4
	Augmentation	5
LDL	Aucun changement	5
	Augmentation	0
HDL	Diminution	0
	Aucun changement	5
	Augmentation	7

**PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

**Pharmacologie chez l'animal et *in vitro***

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

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

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

\* Les affinités ont été établies à 4 °C, en utilisant le standard de référence 16 $\alpha$ -éthyle-21-hydroxy-9-nor-pregn-4-ene-3,20-dione.

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

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

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

### **Pharmacologie chez l'humain**

Après une administration orale de désogestrel, on peut observer les principaux effets anti-gonadotrophiques et progestatifs du produit, notamment la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique, la transformation à l'état sécrétoire de l'endomètre sensibilisé par des œstrogènes, l'altération de la pénétration du sperme et la modification de la glaire cervicale (filance). L'endomètre de la femme ayant pris les comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol pendant de longues périodes conserve son homogénéité et présente les caractéristiques d'un tissu en phase lutéale du cycle menstruel.

## **TOXICOLOGIE**

### **Études de toxicité aiguë**

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

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

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

## Études de toxicité avec doses multiples

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

Le protocole de chacune de ces études était typique de ceux utilisés pour les études de toxicité avec doses multiples en général. Les doses administrées dans la plupart des études avec doses multiples et de tumorigénicité chez les souris, les rats et les chiens étaient de 2 fois, 20 fois et 200 fois plus élevées que la dose prévue chez l'humain. Dans les études de courte durée, la durée du traitement était de 26 ou de 52 semaines, avec une période de récupération de 4 à 13 semaines prévue dans le protocole de l'étude. Pour les études s'étendant sur 52 semaines, 104 semaines et 3 ans chez les chiens et les singes, les doses administrées étaient 1, 10 ou 25 fois supérieures et 2, 10 et 50 fois supérieures, respectivement, à la dose chez l'humain.

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

Études de toxicité avec doses multiples				
Durée	Espèce	Médicaments	Dose (mg/kg)	n
52 semaines	rat, chien	DSG + EE*	0,005 + 0,002 <sup>a</sup> 0,05 + 0,02 0,5 + 0,2	70, 14
	chien	DSG + EE	0,003 + 0,0006 <sup>b</sup> 0,03 + 0,006 0,075 + 0,015	20
	singe	DSG + EE	0,006 + 0,0012 <sup>c</sup> 0,03 + 0,006 0,15 + 0,03	20
80 semaines	souris	DSG + EE	voir <sup>a</sup>	112
104 semaines	rat	DSG + EE	voir <sup>a</sup>	110
	chien	DSG + EE	voir <sup>b</sup>	20
	singe	DSG + EE	voir <sup>c</sup>	20
3 ans	chien	DSG + EE	voir <sup>b</sup>	20
	singe	DSG + EE	voir <sup>c</sup>	20
26 semaines	rat, chien	DSG	0,00625	64,1
			0,0625	4
			0,625	
52 semaines	rat, chien	DSG	0,005 <sup>d</sup>	60,1
			0,05	2
			0,5	
81 semaines	souris	DSG	voir <sup>d</sup>	112
104 semaines	rat	DSG	voir <sup>d</sup>	110

\*DSG : désogestrel      EE : éthinylœstradiol

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

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

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

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

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

d'un nodule persistant (un cas, dose élevée) dans les glandes mammaires. Le nodule persistant était présent dans une zone hyperplasique.

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

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

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

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

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

Dans le segment de 52 semaines de l'étude chez les chiens ayant reçu du désogestrel seul, les changements observés étaient comparables à ceux observés après 26 semaines; cependant, de petits nodules mammaires (5 mm ou moins) occasionnels ont été détectés chez un sujet témoin, un chien qui recevait une faible dose, un autre qui recevait une dose intermédiaire et quatre des chiens qui recevaient la dose élevée. Ces nodules ont disparu chez le sujet témoin, de même que chez deux des quatre chiens ayant reçu la dose élevée. Les nodules persistants se sont révélés non

néoplasiques et étaient soit de petits ganglions lymphatiques superficiels, soit des canaux dilatés. La stimulation utérine avait augmenté après 52 semaines, sans toutefois provoquer la mort d'aucun animal.

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

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

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

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

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

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

Le désogestrel administré seul chez le rat n'a pas augmenté le taux de mortalité et pourrait même l'avoir abaissé légèrement. La fréquence des tumeurs mammaires et hypophysaires a également quelque peu diminué avec la dose élevée. Ces résultats contredisent ceux obtenus au terme de l'étude de 104 semaines chez les rats avec le désogestrel + l'éthinylœstradiol où les écarts observés avaient été considérés comme attribuables à la composante éthinylœstradiol.

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

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

### **Études de toxicité sur la reproduction**

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

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

Les effets du désogestrel seul ont été examinés chez des rats Sprague Dawley et des rats CFY. On a dû effectuer une étude supplémentaire avec des rats Sprague Dawley après avoir observé une augmentation de la microphthalmie dans la progéniture des rates de la lignée CFY ayant reçu le désogestrel. Aucune augmentation de la microphthalmie n'a été observée dans la deuxième étude

chez les rats Sprague Dawley. La déficience semblait donc plutôt liée à la souche. Dans les trois études, l'effet contraceptif du désogestrel s'est avéré réversible. Le traitement à des doses contraceptives ou inférieures à la dose contraceptive n'a entraîné aucun effet ultérieur grave sur les femelles, ni sur leur progéniture.

Une étude de fertilité et d'embryotoxicité suivant l'administration de désogestrel + éthinyloestradiol à des doses entraînant une infertilité complète, partielle ou nulle a été menée chez des rats. L'administration quotidienne, ininterrompue, avant et pendant la gestation, de désogestrel + d'éthinyloestradiol, à des doses inférieures à la dose contraceptive, a réduit le nombre de ratons mais n'a pas affecté la qualité de la progéniture F1.

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

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

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

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

Des études de segment III, visant à évaluer l'effet possible du produit sur le développement péri- et postnatal en raison du passage du médicament dans le lait maternel, ont été menées avec le désogestrel, seul ou en association avec l'éthinyloestradiol. Le traitement associant le désogestrel + l'éthinyloestradiol a entraîné une baisse de la consommation d'aliments par les femelles ayant reçu la dose intermédiaire ou la dose élevée. Il y a eu un retard de croissance de la progéniture qui a persisté jusqu'au sevrage, dans le groupe de celles qui ont reçu la dose élevée, mais il n'y a eu aucun effet particulier sur le développement physique des rejetons, ni avant ni après leur sevrage. La fertilité de la progéniture F1 n'a pas été affectée. Le désogestrel seul n'a eu aucun effet chez les femelles traitées, ni sur le gain de poids ou le développement physique des petits. La fertilité des animaux de la génération F1 était comparable à celle des sujets témoins appartenant à cette génération.

## **Études de mutagénicité**

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

## RÉFÉRENCES

1. Asherson RA, Cervera R, Font J. Multiorgan thrombotic disorders in systemic lupus erythematosus: a common link? *Lupus* 1992;1(4):199-203.
2. Kwaan HC, Soff GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997;34(2):81-9.
3. Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994;3(4):436-45.
4. Stewart CL, Tina LU. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Rev* 1993;14(6):218-24.
5. Koenigs KP, McPhedran P, Spiro HM. Thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1987;9(6):627-31.
6. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sick Cell Disease. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 243-6.
7. Adams HP, Biller J. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1996. p. 1014-9.
8. Carlone JP, Keen PD. Oral contraceptive use in women with chronic medical conditions. *Nurse Pract* 1989;14(9):9-10, 12-13, 16.
9. Gross U, Honcamp M, Daume E, Frank M, Dusterberg B, Doss MO. Hormonal oral contraceptives, urinary porphyrin excretion and porphyrias. *Horm Metab Res* 1995;27(8):379-83.
10. Petri M, Robinson C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(5):797-803.
11. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Hemolytic uremic syndrome. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 211-8.
12. Galimberti D. Chorea induced by the use of oral contraceptives. Report of a case and review of the literature. *Ital J Neurol Sci* 1987;8(4):383-6.

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

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

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

49. Kuhl H, Jung-Hoffman C, Heidt F. Serum levels of 3-keto-DSG and SHBG during 12 cycles of treatment with 30 mcg ethinyl estradiol and 150 mcg DSG. *Contraception* 1988;38:381-90.
50. Mall-Haefeli M, Werner-Zodrow I, Huber PR, Darragh A, Lambe R. "Effect of various combined oral contraceptives on sex steroids, gonadotropins and SHBG". *Ir Med J* 1983;76:266-72.
51. Mattson L, Cullberg G. "Clinical and metabolic effects of marvelon; Scandinavian experience". *Br J Fam Plann* 1984;10(Suppl):43-7.
52. Nahmanovici C, Brux J de, Audebert A, Berdah J, Mayer M, Bouchard P. "Étude de la maturation de l'endomètre sous l'influence d'un estro-progestatif contenant 30 mcg d'EE et 150 mcg de désogestrel; intérêt de la biopsie de l'endomètre pour évaluer l'efficacité d'un estro-progestatif". *Contracept Fertil Sex* 1988;16:305-8.
53. Rekers H, "Multicenter trial of a monophasic oral contraceptive containing ethinyl estradiol and desogestrel". *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67:171-4.
54. Rekers H, Kloosterboer HJ. "The new generation of monophasic oral contraceptives" Keller PJ, Sirtori C, Eds. *Contraception into the Next Decade; A Preview to the Year 2000*. Carnforth: Parthenon, 1988:13-23.
55. Skouby, S.O. Consensus development meeting: Metabolic aspects of oral contraceptives of relevance for cardiovascular diseases. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1990; 162 (5) 1335-1337.
56. Tuimala R, Saranen M, Alapiessa U. "A clinical comparison in Finland of two oral contraceptives containing 0.150 mg desogestrel in combination with 0.020 mg or 0.030 mg ethinylestradiol". *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;(Suppl 144):7-12.
57. Vange N van der, Blankenstein MA, Haspels AA. "Effects of seven low dose combined oral contraceptives on sex hormone binding globulin (SHBG), corticosteroid binding globulin (CBG), total and free testosterone". Vange N van der, Ed. *Seven Low Dose Oral Contraceptives and Their Influence on Metabolic Pathways and Ovarian Activity*. Utrecht: University of Utrecht, 1986:31-40.
58. Wiseman A, Bowie J, Cogswell D et al. "Marvelon; clinical experience in the UK". *Br J Fam Plann* 1984;10(Suppl):38-42.
59. Food and Drug Administration, Drug Safety Communication: Updated information about the risk of blood clots in women taking birth control pills containing drospirenone, FDA 9/26/11. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299305.htm>
60. Monographie de MARVELON® 21 et MARVELON® 28, Merck Canada Inc. Date la révision : 20 décembre 2018 (Numéro de contrôle : 220561).

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE

#### PrAPRI® 21 et PrAPRI® 28

(Comprimés de 0,15 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinylœstradiol, USP)

*Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'APRI® 21 et d'APRI® 28 et s'adresse tout particulièrement aux consommatrices. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APRI® 21 et d'APRI® 28. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

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

- Pour prévenir la grossesse.

##### Les effets de ce médicament :

APRI® est un contraceptif hormonal combiné qui contient deux hormones sexuelles féminines (le désogestrel et l'éthinylœstradiol). Il est présenté sous forme de comprimés; c'est donc une pilule anticonceptionnelle ou un contraceptif oral. Il s'est révélé très efficace pour prévenir la grossesse lorsqu'il est utilisé conformément aux directives du médecin. La grossesse comporte toujours plus de risques que la prise d'un contraceptif oral, sauf chez les fumeuses de plus de 35 ans.

Les contraceptifs hormonaux combinés agissent de deux façons :

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

##### Efficacité des contraceptifs oraux

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

- les comprimés sont pris **DE LA FAÇON INDIQUÉE**, et
- les comprimés renferment au moins 20 microgrammes d'œstrogène.

Un taux d'efficacité de 99 % veut dire que si 100 femmes prenaient des contraceptifs oraux pendant un an, une femme du groupe deviendrait enceinte.

Si les comprimés ne sont pas pris correctement, le risque de grossesse est plus élevé.

##### Autres moyens de prévenir la grossesse

Il existe d'autres méthodes de contraception. Elles sont en général moins efficaces que les contraceptifs oraux, mais lorsqu'elles sont utilisées correctement, ces autres méthodes sont suffisamment efficaces pour beaucoup de femmes.

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

##### Nombre de grossesses pour 100 femmes par année :

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

Les taux de grossesse varient grandement parce que toutes les femmes n'utilisent pas les différentes méthodes avec autant de soin et de régularité (cette observation ne s'applique pas aux DIU, qui sont implantés dans l'utérus). Les femmes qui sont régulières dans leur utilisation d'une méthode peuvent s'attendre à des taux de grossesse se situant dans le bas de la fourchette, tandis que les autres auront des taux se situant vers le milieu de la fourchette.

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

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

Les contraceptifs hormonaux combinés ne conviennent pas à toutes les femmes. Chez un petit nombre de femmes, des effets secondaires graves peuvent survenir. Votre médecin pourra vous dire si votre état vous expose à un risque particulier. L'utilisation d'un contraceptif oral doit toujours se faire sous la surveillance d'un médecin.

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

- caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs ou thrombophlébite (inflammation des veines);
- accident vasculaire cérébral (AVC), crise cardiaque ou maladie coronarienne (p. ex. angine de poitrine), ou trouble qui pourrait être un signe avant-coureur d'AVC (comme un accident ischémique transitoire ou un léger AVC réversible);
- maladie des valvules cardiaques accompagnée de complications;
- hypertension grave;
- diabète accompagné de complications;
- anomalies connues de la coagulation sanguine qui augmentent le risque de formation de caillots de sang;
- taux très élevé de cholestérol ou de triglycérides dans le sang;
- tabagisme;
- migraines;
- chirurgie majeure prévue;
- nécessité de garder le lit pendant une longue période;
- jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau), maladie grave du foie ou fonctionnement anormal du foie;
- hépatite C et que vous prenez un traitement associant l'ombitasvir, le paritaprèvir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (veuillez vous référer à la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**)

**INTERACTIONS**

**MÉDICAMENTEUSES**

- tumeur au foie;
- cancer du sein ou de l'utérus ou autre cancer œstrogéno-dépendant confirmé ou présumé;
- saignement vaginal inhabituel et inexplicé;
- perte de la vue causée par une maladie des vaisseaux sanguins des yeux;
- vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- pancréatite (inflammation du pancréas) associée à des taux élevés de matières grasses dans le sang;
- allergie (hypersensibilité) à l'éthinylœstradiol, au désogestrel ou à l'un des autres ingrédients d'APRI® (voir **Les ingrédients médicinaux sont et Les ingrédients non médicinaux sont**).

**Les ingrédients médicinaux sont :**

Le désogestrel et l'éthinylœstradiol.

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

Les ingrédients inactifs incluent : lactose monohydraté; amidon pré-gélatinisé; vitamine E; povidone; silice colloïdale; acide stéarique; Opadry bordeaux YS-1-16002 (contenant : hydroxypropylméthylcellulose, dioxyde de titane et polyéthylène glycol), rouge FD&C n° 40 sur substrat

d'aluminium, polysorbate 80, bleu FD&C n° 2 sur substrat d'aluminium; Opadry clair YS-1-7472 (contenant : hydroxypropylméthylcellulose et polyéthylène glycol).

APRI 28 contient aussi les ingrédients inactifs suivants : lactose anhydre; amidon pré-gélatinisé; cellulose microcristalline; stéarate de magnésium.

**Les formes pharmaceutiques sont :**

APRI® 21 : Chaque sachet contient un distributeur thermoformé Aclar contenant 21 comprimés actifs roses de forme ronde. Chaque comprimé rose (portant les inscriptions « dp » d'un côté et « 575 » de l'autre) contient 0,15 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinylœstradiol.

APRI® 28 : Chaque sachet contient un distributeur thermoformé Aclar contenant 21 comprimés actifs roses, de forme ronde et 7 comprimés inactifs blancs, de forme ronde. Chaque comprimé rose (portant les inscriptions « dp » d'un côté et « 575 » de l'autre) contient 0,15 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinylœstradiol. Chaque comprimé blanc (portant les inscriptions « dp » d'un côté et « 570 » de l'autre) contient des ingrédients inactifs.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

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

Les contraceptifs hormonaux combinés ne confèrent **AUCUNE PROTECTION** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/sida. Pour se protéger contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex **EN MÊME TEMPS** que les contraceptifs oraux.

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre APRI® si l'une des situations suivantes s'applique à vous :**

- vous fumez;
- vous avez un excès de poids;
- vous avez déjà eu une maladie des seins (p. ex. bosses dans les seins) ou avez des antécédents familiaux de cancer du sein;
- vous êtes atteinte d'hypertension;
- vous avez un taux de cholestérol élevé;
- vous êtes atteinte de diabète;
- vous avez une maladie du cœur ou des reins;

- vous avez des antécédents de convulsions ou d'épilepsie;
- vous avez des antécédents de dépression;
- vous avez des antécédents de maladie du foie ou de jaunisse;
- vous portez des verres de contact;
- vous avez des fibromes utérins (tumeurs bénignes de l'utérus);
- vous êtes peut-être enceinte ou vous allaitez;
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé;
- vous souffrez d'une maladie inflammatoire de l'intestin telle que la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse;
- vous souffrez du syndrome hémolytique et urémique;
- vous êtes atteinte de drépanocytose;
- vous avez des problèmes des valvules cardiaques et/ou un rythme cardiaque irrégulier;
- on vous a dit que vous souffrez d'un trouble appelé œdème de Quincke héréditaire ou avez déjà présenté une enflure de parties du corps comme les mains, les pieds, le visage ou les voies respiratoires;
- vous avez récemment accouché.

Si vous avez des antécédents familiaux de caillot de sang, de crise cardiaque ou d'AVC, informez-en votre médecin.

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

Si vous devez vous prêter à des analyses de laboratoire, dites-le à votre médecin, car les contraceptifs hormonaux peuvent modifier les résultats de certaines analyses de sang.

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

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

**Si votre médecin et vous décidez que, dans votre cas, les avantages d'APRI® l'emportent sur les risques liés à son utilisation, vous devez tenir compte de ce qui suit :**

## RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DE CONTRACEPTIFS HORMONAUX COMBINÉS

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

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

Soyez à l'affût des signes et symptômes d'effets indésirables graves ci-dessous et téléphonez sans tarder à votre médecin s'ils surviennent :

- Douleur vive à la poitrine, toux avec expectoration de sang ou essoufflement soudain; ces symptômes peuvent témoigner de la présence d'un caillot de sang dans un poumon.
- Douleur et/ou enflure d'un mollet; ces symptômes peuvent témoigner de la présence d'un caillot de sang dans une jambe.
- Douleur thoracique en étai ou sensation d'oppression; ces symptômes peuvent témoigner d'une crise cardiaque.
- Mal de tête intense et soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissements ou évanouissement, troubles de la vue ou de la parole, ou encore faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe; ces symptômes peuvent témoigner d'un AVC.
- Perte soudaine, partielle ou complète, de la vue; ce symptôme peut témoigner d'un caillot de sang dans un œil.

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

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

### 2. Cancer du sein

Les plus importants facteurs de risque de cancer du sein sont le vieillissement et les antécédents familiaux marqués de cancer

du sein (mère ou sœur). Les autres facteurs de risque établis comprennent l'obésité et le fait de n'avoir jamais eu d'enfant ou d'avoir mené à terme une première grossesse à un âge avancé.

Certaines femmes qui prennent un contraceptif oral risquent davantage de présenter un cancer du sein avant la ménopause, laquelle survient vers l'âge de 50 ans. Cela peut être le cas des femmes qui prennent un contraceptif oral depuis longtemps (plus de huit ans) ou qui en ont commencé l'utilisation en jeune âge.

Chez certaines femmes, les contraceptifs oraux peuvent accélérer la progression d'un cancer du sein existant non diagnostiqué. Le fait de diagnostiquer rapidement le cancer du sein peut toutefois en réduire les répercussions sur l'espérance de vie de la femme. Les risques liés à la prise de contraceptifs oraux semblent toutefois faibles; un examen annuel des seins est recommandé pour toutes les femmes.

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

### 3. Cancer du col de l'utérus

Certaines études font état d'une augmentation de la fréquence du cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux. Bien que cette observation puisse être attribuable à des facteurs autres que la prise d'un contraceptif oral, les données à ce sujet sont insuffisantes pour exclure la possibilité que les contraceptifs oraux puissent causer ce type de cancer.

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

### 4. Tumeurs au foie

L'utilisation de courte et de longue durée de contraceptifs oraux a aussi été associée à la croissance de tumeurs du foie et de lésions hépatiques (p. ex. hépatite, anomalie de la fonction hépatique). Ces tumeurs sont **extrêmement** rares.

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

### 5. Affection de la vésicule biliaire

Les utilisatrices de contraceptifs hormonaux courent un plus grand risque d'avoir une affection de la vésicule biliaire nécessitant une chirurgie au cours de la première année

d'utilisation. Le risque peut doubler après quatre ou cinq années d'utilisation.

### 6. Utilisation pendant la grossesse

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre de contraceptifs oraux. Ces derniers n'empêcheront pas la grossesse de suivre son cours. Rien ne donne toutefois à penser que les contraceptifs oraux puissent nuire au fœtus. Votre médecin pourra vous renseigner sur les risques pour le fœtus de la prise de tout médicament pendant la grossesse.

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

Le risque de formation de caillots sanguins sera plus élevé. Votre médecin vous conseillera quant au moment approprié pour commencer à prendre APRI® après un accouchement, une fausse-couche ou un avortement thérapeutique.

### 8. Grossesse après l'arrêt de la prise d'APRI®

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

### 9. Utilisation pendant l'allaitement

Si vous allaitez, consultez votre médecin avant de commencer à prendre un contraceptif oral. Des effets indésirables ont été signalés chez le nourrisson, y compris une coloration jaune de la peau (jaunisse) et l'augmentation du volume des seins. Vous devriez utiliser une autre méthode de contraception. Généralement, on recommande aux mères qui allaitent de ne pas utiliser de contraceptifs oraux avant le sevrage complet de leur enfant.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

**Certains médicaments peuvent interagir avec les contraceptifs hormonaux combinés et les empêcher de fonctionner correctement, ce qui les rend moins efficaces dans la prévention des grossesses ou cause des saignements inattendus (microrragies ou métrorragies).** Si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, même des médicaments en vente libre ou des produits à base d'herbes médicinales, vous devez en informer votre médecin ou votre pharmacien. Vous devez aussi prévenir tout autre médecin ou dentiste qui vous prescrit un autre médicament (ou le pharmacien qui exécute l'ordonnance) que vous prenez APRI®.

### Les médicaments susceptibles d'interagir avec APRI® comprennent :

- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (p. ex. phénobarbital);

- les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose (p. ex. rifampicine, rifabutine);
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection à VIH ou le SIDA (p. ex. ritonavir, nelfinavir, névirapine, éfavirenz) et le virus de l'hépatite C (p. ex. bocéprévir, télaprévir);
- les antibiotiques (p. ex. nitrofurantoïne) utilisés pour traiter les maladies infectieuses;
- les antifongiques (p. ex. griséofulvine);
- les hypocholestérolémiants (p. ex. clofibrate);
- les anticoagulants (médicaments pour fluidifier le sang);
- le millepertuis, une herbe médicinale;
- les antihypertenseurs (pour réduire la tension artérielle);
- les médicaments utilisés contre la pression sanguine élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons (bosentan)
- les antidiabétiques et l'insuline (contre le diabète);
- la prednisone;
- les sédatifs et les hypnotiques (p. ex. barbituriques, glutéthimide, méprobamate);
- les antidépresseurs (p. ex. clomipramine);
- d'autres médicaments, comme la phénylbutazone, les antihistaminiques, les médicaments contre la douleur, les antimigraineux;
- certains suppléments nutritionnels (p. ex. vitamine E et vitamine B);
- la cyclosporine;
- les antiacides (prenez-les deux heures avant ou après la prise d'APRI®).

Si vous prenez des médicaments ou des produits à base d'herbes médicinales qui peuvent rendre APRI® moins efficace, une méthode contraceptive de barrière doit également être utilisée. Étant donné que l'effet sur APRI® peut durer jusqu'à 28 jours après l'arrêt de ces médicaments ou de ces produits, il est nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive de barrière en plus pendant aussi longtemps que 28 jours après l'arrêt de ces médicaments ou de ces produits.

APRI® peut aussi entraver l'action d'autres médicaments, soit en augmentant leur efficacité (par exemple, cyclosporine) ou en la diminuant (par exemple, lamotrigine).

N'utilisez pas APRI® si vous avez l'hépatite C et que vous recevez un traitement avec l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir (avec ou sans dasabuvir). L'utilisation concomitante d'APRI® et de ces médicaments peut entraîner des problèmes au foie, notamment une augmentation du taux d'ALAT, une enzyme hépatique. Vous pouvez généralement commencer à utiliser APRI® environ deux semaines après la fin du traitement d'association contre l'hépatite C, mais veuillez toujours consulter votre médecin ou votre

pharmacien avant de le faire (veuillez vous référer à la section **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT – Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament**).

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

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

### RENSEIGNEMENTS DESTINÉS À L'UTILISATRICE SUR LA PRISE D'APRI®

#### 1. LISEZ LES PRÉSENTES DIRECTIVES :

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

#### 2. VÉRIFIEZ VOTRE DISTRIBUTEUR pour savoir s'il contient 21 ou 28 comprimés.

- DISTRIBUTEUR DE 21 COMPRIMÉS : 21 comprimés actifs (contenant des hormones) à prendre à raison d'un comprimé par jour pendant trois semaines et aucun comprimé à prendre la 4<sup>e</sup> semaine.
- ou
- DISTRIBUTEUR DE 28 COMPRIMÉS : 21 comprimés actifs (contenant des hormones) à prendre à raison d'un comprimé par jour pendant trois semaines, puis 7 comprimés « aide-mémoire » (ne contenant pas d'hormones) à prendre chaque jour pendant une semaine.

**EXAMINEZ AUSSI** le distributeur pour savoir : 1) où commencer et 2) l'ordre dans lequel les comprimés doivent être pris. En plus du présent dépliant de renseignements, la plaquette de 28 comprimés s'accompagne d'étiquettes autocollantes indiquant les jours de la semaine.

3. Il pourrait être souhaitable d'utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) pour les 7 premiers jours du premier cycle d'utilisation du contraceptif oral. Il s'agit là d'une méthode supplémentaire au cas où vous oublieriez de prendre les comprimés, le temps de vous y habituer.

4. Lorsque vous devez recevoir un traitement médical, quel qu'il soit, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez un contraceptif oral.

5. **AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS D'UTILISATION, DE NOMBREUSES FEMMES ONT DE LÉGERS SAIGNEMENTS OU PEUVENT AVOIR**

**DES NAUSÉES.** Si vous vous sentez mal, n'arrêtez pas de prendre vos comprimés; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. Si la situation ne s'améliore pas, consultez votre médecin ou le personnel de votre clinique.

**6. LE FAIT D'OUBLIER DES COMPRIMÉS PEUT ÉGALEMENT CAUSER DE LÉGERS SAIGNEMENTS,** même si vous prenez plus tard les comprimés oubliés. Vous pourriez également avoir des nausées les jours où vous prenez deux comprimés pour compenser un oubli.

**7. SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE UN COMPRIMÉ À UN MOMENT QUELCONQUE DU CYCLE, VOUS POURRIEZ DEVENIR ENCEINTE. LE RISQUE DE GROSSESSE EST PLUS ÉLEVÉ :**

- lorsque vous commencez un distributeur en retard;
- lorsque vous oubliez de prendre des comprimés au début ou à la toute fin d'un distributeur.

**8. ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR SOUS LA MAIN :**

- **UNE MÉTHODE AUXILIAIRE DE CONTRACEPTION** (comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous oubliez de prendre des comprimés, et
- **UN DISTRIBUTEUR SUPPLÉMENTAIRE PLEIN.**

**9. SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU DE LA DIARRHÉE, OU SI VOUS PRENEZ DES MÉDICAMENTS,** comme des antibiotiques, vos comprimés pourraient ne pas être aussi efficaces qu'ils le devraient. Utilisez une méthode auxiliaire, comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou le personnel de votre clinique.

**10. SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UN COMPRIMÉ DEUX MOIS DE SUITE,** discutez avec votre médecin ou le personnel de votre clinique des moyens qui pourraient faciliter la prise des comprimés ou de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

**11. SI VOUS AVEZ D'AUTRES QUESTIONS, TÉLÉPHONEZ À VOTRE MÉDECIN OU AU PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.**

**QUAND COMMENCER LE PREMIER DISTRIBUTEUR DE COMPRIMÉS**

**LISEZ CES DIRECTIVES**

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

Décidez, avec votre médecin ou le personnel de votre clinique, du meilleur jour pour commencer votre premier distributeur de comprimés. Ce dernier peut contenir 21 comprimés (schéma posologique de 21 jours) ou 28 comprimés (schéma posologique de 28 jours).

**A. APRI® 21 – SCHÉMA POSOLOGIQUE DE 21 JOURS**

Avec ce type de contraceptif oral, vous prenez des comprimés pendant 21 jours, et vous n'en prenez pas pendant 7 jours. La période où vous ne prenez pas de comprimés ne doit pas dépasser sept jours consécutifs.

**1. LE PREMIER JOUR DE VOS MENSTRUATIONS (SAIGNEMENTS) EST LE PREMIER JOUR DU CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre les comprimés le premier jour de vos menstruations ou le premier dimanche qui suit le début de vos menstruations. Si vos menstruations commencent un dimanche, commencez à prendre vos comprimés ce jour-là.

Sélectionnez l'étiquette autocollante indiquant le jour de la semaine appropriée, soit celle qui commence par le jour de la semaine correspondant au jour 1 du cycle menstruel (si la prise des comprimés commence au jour 1 du cycle) ou celle qui commence par dimanche (si la prise des comprimés commence le dimanche). Apposez-la sur la plaquette, au-dessus de la première rangée de comprimés. Cela peut vous aider à vous rappeler de prendre un comprimé chaque jour.

2. Prenez un comprimé à peu près à la même heure chaque jour pendant 21 jours, **PUIS NE PRENEZ AUCUN COMPRIMÉ PENDANT SEPT JOURS.** Commencez un nouveau distributeur le huitième jour. Vous aurez probablement vos menstruations au cours des sept jours pendant lesquels vous ne prenez pas de comprimés. (Le saignement peut être moins abondant et de plus courte durée que lors de vos menstruations habituelles.)

**B. APRI® 28 – SCHÉMA POSOLOGIQUE DE 28 JOURS**

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

***Pas de contraceptif hormonal utilisé au cours du dernier mois***

**1. LE PREMIER JOUR DE VOS MENSTRUATIONS (SAIGNEMENTS) EST LE PREMIER JOUR DU CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre les comprimés le premier jour de vos menstruations ou le premier dimanche qui suit le début de vos menstruations. Si vos menstruations commencent un dimanche, commencez à prendre vos comprimés ce jour-là.

Sélectionnez l'étiquette autocollante indiquant le jour de la semaine appropriée, soit celle qui commence par le jour de la semaine correspondant au jour 1 du cycle menstruel (si la

prise des comprimés commence au jour 1 du cycle) ou celle qui commence par dimanche (si la prise des comprimés commence le dimanche). Apposez-la sur la plaquette, au-dessus de la première rangée de comprimés. Cela peut vous aider à vous rappeler de prendre un comprimé chaque jour.

- Prenez un comprimé à peu près à la même heure chaque jour pendant 28 jours. Commencez un nouveau distributeur le jour suivant en **FAISANT BIEN ATTENTION DE NE PAS SAUTER DE JOURNÉES**. Vous devriez avoir vos menstruations au cours des sept derniers jours de l'utilisation de ce distributeur.

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

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

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

L'utilisatrice peut passer de la pilule microdosée à APRI® n'importe quel jour du cycle, d'un implant contraceptif ou d'un DIU à APRI® la journée de leur retrait, et d'un contraceptif injectable à APRI® le jour prévu de la prochaine injection. Dans tous les cas, il est conseillé d'utiliser une méthode de contraception auxiliaire, dite de barrière, pendant les sept premiers jours de la prise du nouveau contraceptif oral.

**Après un avortement au premier trimestre**

La patiente peut commencer à prendre APRI® sur-le-champ. Elle n'a ainsi pas besoin d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire.

**Après un accouchement ou un avortement au deuxième trimestre**

Pour les femmes qui allaitent, voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Utilisation pendant l'allaitement.

Une femme peut commencer à prendre APRI® de 21 à 28 jours après un accouchement ou après un avortement survenu au deuxième trimestre. Si elle commence plus tard, elle doit employer une méthode de contraception

supplémentaire (méthode de barrière) pendant les sept premiers jours d'utilisation d'APRI®. Toutefois, si elle a déjà eu des relations sexuelles, il faut confirmer l'absence de grossesse avant de commencer à prendre le contraceptif oral combiné ou attendre d'avoir ses prochaines menstruations pour commencer le traitement.

**QUE FAIRE PENDANT LE MOIS**

**1. PRENEZ UN COMPRIMÉ À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE CHAQUE JOUR JUSQU'À CE QUE LE DISTRIBUTEUR SOIT VIDE.**

- Essayez d'associer la prise des comprimés à une activité régulière comme un repas ou le coucher.
- Ne sautez pas de comprimés même si vous avez des saignements entre les menstruations ou que vous avez des nausées.
- Ne sautez pas de comprimés même si vous n'avez pas de relations sexuelles souvent.

**2. LORSQUE VOUS AVEZ PRIS TOUS LES COMPRIMÉS D'UN DISTRIBUTEUR**

**• 21 COMPRIMÉS**

**ATTENDEZ SEPT JOURS** avant de commencer un autre distributeur. Vous aurez vos menstruations durant cette semaine-là.

**• 28 COMPRIMÉS**

Commencez un autre distributeur **LE LENDEMAIN**. Prenez un comprimé chaque jour. Ne sautez pas une journée entre deux distributeurs.

**Surdosage :**

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

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre pharmacien ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Le tableau qui suit résume les mesures à prendre en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés. Faites correspondre le nombre de comprimés oubliés au moment où vous commencez un distributeur.

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

DÉBUT UN DIMANCHE	DÉBUT LE JOUR 1
<b>OUBLI DE 2 COMPRIMÉS DE SUITE</b>	<b>OUBLI DE 2 COMPRIMÉS DE SUITE</b>
<p><b>Deux premières semaines :</b></p> <p>4. Prenez 2 comprimés le jour où vous constatez l'oubli et 2 comprimés le jour suivant.</p> <p>5. Ensuite, prenez 1 comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur.</p> <p>6. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de 7 jours après l'oubli.</p> <p><b>Troisième semaine</b></p> <p>5. Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche.</p> <p>6. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.</p> <p>7. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de 7 jours après l'oubli.</p> <p>8. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</p> <p><b>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE 2 MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</b></p>	<p><b>Deux premières semaines :</b></p> <p>4. Prenez 2 comprimés le jour où vous constatez l'oubli et 2 comprimés le jour suivant.</p> <p>5. Ensuite, prenez 1 comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur.</p> <p>6. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de 7 jours après l'oubli.</p> <p><b>Troisième semaine</b></p> <p>4. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.</p> <p>5. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de 7 jours après l'oubli.</p> <p>6. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</p> <p><b>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE 2 MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</b></p>

DÉBUT UN DIMANCHE	DÉBUT LE JOUR 1
<b>OUBLI DE 3 COMPRIMÉS DE SUITE OU PLUS</b>	<b>OUBLI DE 3 COMPRIMÉS DE SUITE OU PLUS</b>
<p><b>N'importe quand au cours du cycle :</b></p> <p>5. Continuez à prendre 1 comprimé par jour jusqu'au dimanche.</p> <p>6. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.</p> <p>7. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de 7 jours après l'oubli.</p> <p>8. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</p> <p><b>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE 2 MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</b></p>	<p><b>N'importe quand au cours du cycle :</b></p> <p>4. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.</p> <p>5. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de 7 jours après l'oubli.</p> <p>6. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.</p> <p><b>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE 2 MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</b></p>

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

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

- une méthode auxiliaire de contraception (comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous oubliez de prendre des comprimés, et
- un distributeur supplémentaire plein.

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

**Avantages non contraceptifs des contraceptifs hormonaux combinés**

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

- Diminution de la fréquence du cancer de l’utérus et des ovaires.
- Réduction du risque de maladie bénigne (non cancéreuse) des seins et de kystes des ovaires.
- Moins de perte de sang au cours des menstruations et cycles plus réguliers, ce qui réduit le risque d’anémie ferriprive.
- Atténuation possible des douleurs menstruelles et du syndrome prémenstruel (SPM).
- Atténuation de l’acné, de la pousse excessive de poils et d’autres troubles liés aux hormones mâles.
- Diminution possible de la fréquence des grossesses ectopiques (tubaires).
- Diminution possible de la fréquence des maladies inflammatoires pelviennes aiguës.

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

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

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

- allergies

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

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'APRI<sup>®</sup>, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Ranger le produit dans un endroit sécuritaire, hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1 866 234 2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

### Pour de plus amples renseignements au sujet d'APRI<sup>®</sup> :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), ou en téléphonant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Date de révision : 27 novembre 2020