

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **AUDRINA™ 21** et Pr **AUDRINA™ 28**

Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol, USP

Comprimés renfermant 100 mcg de lévonorgestrel et 20 mcg d'éthinylœstradiol

Contraceptif oral

JAMP Pharma Corporation
1310, rue Nobel
Boucherville, Québec,
J4B 5H3

Date de préparation :
20 octobre 2022

Numéro de contrôle : 232154

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	30
SURDOSAGE	34
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	34
STABILITÉ ET CONSERVATION	35
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	35
FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	36
ESSAIS CLINIQUES	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	42
MICROBIOLOGIE	42
TOXICOLOGIE.....	44
BIBLIOGRAPHIE	51
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS À L’UTILISATRICE.....	54

Pr AUDRINA™ 21 et AUDRINA™ 28

Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Tous les ingrédients non médicamenteux
Orale	Comprimés, 100 mcg de lévonorgestrel et 20 mcg d'éthinylœstradiol	Cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silicium colloïdal, jaune FD&C N° 6, lactose monohydrate, oxyde de fer jaune, povidone, rouge FD&C N° 40 et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés AUDRINA™ sont indiqués :

- pour la prévention de la grossesse;
- dans le traitement de l'acné vulgaire d'intensité modérée chez les femmes de 14 ans ou plus qui ne présentent aucune contre-indication aux contraceptifs oraux, qui désirent une mesure contraceptive et qui ont déjà eu leurs premières règles.

Personnes âgées (> 65 ans) :

AUDRINA n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

Enfants (< 16 ans) :

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol ont été établies chez les femmes en âge de procréer. L'emploi de ce produit avant les premières règles n'est pas indiqué.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de contraceptifs oraux combinés (COC) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Épisode actuel ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques.
- Épisode actuel ou antécédents de troubles cérébrovasculaires.
- Épisode actuel ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie.
- Épisode actuel ou antécédents de thrombose veineuse profonde.

- Épisode actuel ou antécédents de valvulopathies ou dysrythmies thrombogènes.
- Thrombophilie héréditaire ou acquise.
- Épisode actuel ou antécédents de migraines accompagnées de symptômes neurologiques en foyer, et notamment d'aura.
- Hépatopathie évolutive ou résultats anormaux aux épreuves de fonctionnement hépatique.
- Épisode actuel ou antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes.
- Cancer du sein avéré ou présumé.
- Néoplasie œstrogéno-dépendante connue ou présumée.
- Saignement vaginal anormal d'étiologie inconnue.
- Ictère stéroïdo-dépendant, ictère cholestatique ou antécédents d'ictère gestationnel.
- Toute lésion oculaire provenant d'une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel.
- Grossesse confirmée ou soupçonnée.
- Hypersensibilité à l'un des composants de AUDRINA. Pour la liste complète, voir la section Forme posologique, composition et conditionnement.
- Diabète accompagné d'angiopathie.
- Hypertension non maîtrisée.
- Épisode actuel ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère.
- Traitement de l'hépatite C par une association d'anti-VHC (virus de l'hépatite C) composée de l'ombitasvir, du paritaprévir, du ritonavir et du dasabuvir, avec ou sans ribavirine (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme augmente le risque d'effets indésirables cardiovasculaires graves. Le risque augmente avec l'âge et devient important chez les fumeuses âgées de plus de 35 ans qui utilisent des contraceptifs hormonaux. Il faudrait conseiller aux femmes de ne pas fumer. (*Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire.*)

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

Généralités

Quelle que soit l'association œstroprogestative, la préparation prescrite doit contenir la plus faible quantité d'œstrogène et de progestatif qui soit compatible avec un faible taux d'échec et les besoins particuliers de la patiente. Les nouvelles utilisatrices de contraceptifs oraux combinés devraient commencer par des préparations contenant moins de 50 mcg d'œstrogène.

Interrompre le traitement au premier signe de l'une des manifestations suivantes :

- A. Troubles thromboemboliques ou cardiovasculaires**, tels que : thrombophlébite, embolie pulmonaire, trouble vasculaire cérébral, ischémie myocardique, ischémie mésentérique, 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 imputable à une longue maladie). D'autres méthodes de contraception non hormonales doivent être employées jusqu'à ce que l'utilisatrice reprenne ses activités normales. En ce qui a trait à l'emploi des contraceptifs oraux lorsqu'on envisage une intervention chirurgicale, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Considérations périopératoires.
- C. Troubles visuels, partiels ou complets**
- D. Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques**
- E. Céphalée sévère d'origine inconnue ou aggravation des migraines**
- F. Augmentation des crises épileptiques**

Les renseignements qui suivent sont issus d'études sur les contraceptifs oraux combinés.

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

Carcinogène et mutagène

Cancer du sein

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a indiqué la présence d'une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein diagnostiqué chez les femmes qui prennent des COC comparativement à celles qui n'en ont jamais utilisé. Cette augmentation s'atténue graduellement au cours des 10 années suivant l'arrêt de l'utilisation du COC. Ces études ne fournissent pas de preuve de relation de cause à effet. Le modèle observé de l'augmentation du risque de cancer du sein peut être attribuable à un dépistage plus précoce de ce cancer chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC, ou à ces deux facteurs réunis. Puisque le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre accru de diagnostics parmi les utilisatrices récentes ou actuelles de COC est minime par rapport au risque de cancer du sein au cours de la vie. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes ayant déjà pris des contraceptifs oraux ont tendance à être moins avancés sur le plan clinique que ceux détectés chez les femmes n'ayant jamais pris de contraceptifs oraux.

L'âge et des antécédents familiaux très marqués sont les principaux facteurs de risque de cancer du sein. Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse menée à terme à un âge avancé. Les groupes de femmes qui risqueraient davantage

d'être atteintes d'un cancer du sein avant la ménopause sont les utilisatrices de longue date de COC (plus de huit ans) et celles qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, la prise de COC peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Comme l'accroissement du risque potentiel lié à l'utilisation des COC est faible, il n'y a pas lieu pour l'instant de modifier les règles de prescription.

On devrait montrer aux femmes qui prennent des COC comment pratiquer l'auto-examen des seins et leur demander de prévenir leur médecin dès qu'elles décèlent une masse quelconque. On recommande également un examen clinique annuel des seins, car si un cancer du sein apparaît, la prise de médicaments contenant de l'œstrogène risque de faire progresser rapidement la tumeur.

Cancer du col utérin

Une infection persistante par le virus du papillome humain est le plus important facteur de risque de cancer du col utérin. Certaines études épidémiologiques ont indiqué que l'utilisation de longue durée de COC pourrait contribuer à augmenter ce risque. On ne s'entend cependant pas sur la portée que pourraient avoir certains facteurs de confusion, tels que le dépistage du cancer du col et le comportement sexuel, notamment l'utilisation de méthodes contraceptives de barrière.

Carcinomes hépatocellulaires

AUDRINA est contre-indiqué en présence ou en cas d'antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes.

Des carcinomes hépatocellulaires peuvent être associés à l'utilisation de COC. Le risque semble s'accroître avec la durée de l'utilisation des COC. Toutefois, le risque de cancer du foie attribuable à l'utilisation de CO (l'incidence excédentaire) est extrêmement faible.

Appareil cardiovasculaire

Facteurs prédisposant à la coronaropathie

Le tabagisme augmente les risques de maladie cardiovasculaire grave et de mortalité reliés à l'usage des COC. Ces risques augmentent avec l'âge et selon l'intensité du tabagisme. Des données scientifiques probantes permettent d'établir à 35 ans la limite d'âge pour l'utilisation des contraceptifs oraux dans le cas des fumeuses.

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

Chez les non-fumeuses à faible risque de n'importe quel âge, les avantages de l'utilisation des contraceptifs oraux l'emportent sur les risques possibles de maladie cardiovasculaire 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

La prise de contraceptifs oraux combinés est contre-indiquée en présence d'hypertension non

maîtrisée (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

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

Des hausses de la tension artérielle ont été observées chez des utilisatrices de COC. En général, la hausse tensionnelle régresse et la tension artérielle retourne aux valeurs initiales après l'arrêt des COC. Il ne semble y avoir aucune différence dans l'incidence d'hypertension, que la femme ait déjà pris ou non des contraceptifs oraux.

Système endocrinien et métabolisme

Diabète

Des cas d'intolérance au glucose ont été rapportés parmi les utilisatrices de COC. Les COC actuels à faible dose n'exercent qu'un effet minime sur le métabolisme du glucose. Les diabétiques ou les femmes ayant des antécédents familiaux de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pour déceler toute altération du métabolisme des glucides. Les femmes diabétiques, prédisposées au diabète ou présentant une intolérance au glucose doivent faire l'objet d'une étroite surveillance si elles prennent un COC. Les jeunes diabétiques dont la maladie est récente et bien maîtrisée, et qui ne présentent pas d'hypertension ni de manifestations d'atteinte vasculaire, comme des modifications du fond d'œil, doivent être examinées plus fréquemment lorsqu'elles utilisent des contraceptifs oraux.

Effets sur les lipides et autres effets métaboliques

Une faible proportion de femmes présenteront des anomalies du bilan lipidique pendant qu'elles prennent des CO. Une méthode de contraception non hormonale doit être envisagée chez les femmes présentant une dyslipidémie non maîtrisée. Une hypertriglycémie persistante peut survenir chez une faible proportion d'utilisatrices de COC. Des hausses des triglycérides plasmatiques peuvent entraîner une pancréatite ou d'autres complications.

Les femmes sous traitement hypolipémiant doivent être suivies de près si elles choisissent de prendre des COC.

Appareil digestif

Les résultats publiés d'études épidémiologiques indiquent un lien possible entre l'utilisation de contraceptifs oraux combinés et la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse. Ce lien n'a toutefois pas été clairement établi.

Absorption

Les vomissements ou la diarrhée peuvent réduire l'absorption des contraceptifs oraux, ce qui entraîne une diminution des concentrations sériques et, par conséquent, peut réduire l'efficacité contraceptive. Les médecins devraient donc recommander à leurs patientes d'utiliser une méthode contraceptive auxiliaire si elles présentent ces troubles gastro-intestinaux.

Appareil génito-urinaire

Saignements vaginaux

Il faut rechercher la cause des saignements vaginaux irréguliers et persistants afin d'exclure une affection sous-jacente (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction sexuelle et reproduction).

Fibromes

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

Hématologie

Thrombose ou thromboembolie veineuses ou artérielles

L'usage des contraceptifs oraux combinés est lié à un risque accru de thrombose et de thromboembolie veineuses et artérielles.

Thrombose ou thromboembolie veineuses

Selon les résultats d'études épidémiologiques, l'incidence de thromboembolie veineuse chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux renfermant une faible dose d'œstrogène (moins de 50 mcg d'éthinylœstradiol) est de 20 à 40 cas par 100 000 années-femmes; le risque évalué varie en fonction du progestatif. Cette incidence est comparable à celle que l'on observe chez les femmes qui n'ont jamais utilisé de contraceptifs oraux, soit 5 à 10 cas par 100 000 années-femmes.

Les utilisatrices de COC s'exposent à un risque accru de thrombose et de thromboembolie veineuses comparativement aux femmes qui n'en utilisent pas. On a signalé des cas de thrombose veineuse profonde, de thrombophlébite, d'embolie pulmonaire et de thrombose mésentérique. L'augmentation du risque est plus forte au cours de la première année d'utilisation d'un COC. Ce risque demeure toutefois inférieur à celui qui est associé à la grossesse, ce dernier étant évalué à 60 cas par 100 000 années-femmes. La thromboembolie veineuse est mortelle dans 1 à 2 % des cas.

Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse

Les facteurs de risque de thromboembolie veineuse comprennent entre autres des antécédents personnels, des antécédents familiaux (la survenue d'un cas chez un proche parent à un âge relativement jeune évoque une prédisposition génétique), une obésité sévère (indice de masse corporelle $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) et le lupus érythémateux disséminé. Le risque de thromboembolie veineuse augmente également avec l'âge. Par ailleurs, une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure, un traumatisme, un accouchement récent ou un avortement au cours du deuxième trimestre de la grossesse peuvent augmenter temporairement le risque de

thromboembolie veineuse. Les patientes ayant une jambe dans le plâtre devraient faire l'objet d'un suivi étroit.

Si une prédisposition héréditaire ou acquise à la thromboembolie veineuse est soupçonnée, on devrait adresser la patiente à un spécialiste qui l'aidera à décider si elle devrait ou non utiliser un COC.

Thrombose et thromboembolie artérielles

L'usage d'un contraceptif oral combiné accroît le risque de thrombose et de thromboembolie artérielles. On a signalé des cas d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux (accidents ischémiques et hémorragiques, ischémie cérébrale transitoire). Pour des renseignements sur la thrombose vasculaire rétinienne, voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Yeux.

Le risque de thrombose et de thromboembolie artérielles s'accroît encore plus chez les femmes qui présentent des facteurs de risque sous-jacents. Les facteurs de risque de thrombose et de thromboembolie artérielles sont entre autres le tabagisme, l'hypertension, les hyperlipidémies, l'obésité et le vieillissement. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit des contraceptifs oraux combinés à ces femmes.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique Fonction

hépatique

AUDRINA est contre-indiqué en présence d'hépatopathie évolutive ou de résultats anormaux aux épreuves du fonctionnement hépatique (*voir* CONTRE-INDICATIONS *et* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Effets du médicament observés au cours des analyses de laboratoire).

Les patientes qui présentent une perturbation de la fonction hépatique aiguë ou chronique devront cesser d'utiliser des COC jusqu'au retour à la normale des marqueurs de la fonction hépatique.

Hépatite C

Au cours des essais cliniques menés chez des patientes infectées par le virus de l'hépatite C et recevant un traitement associant l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir, avec ou sans ribavirine, on a observé une fréquence significativement plus importante de l'élévation du taux de transaminases (ALT) à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez les femmes qui prenaient des médicaments renfermant de l'éthinylœstradiol, comme les COC. Par conséquent, AUDRINA 21 et 28 sont contre-indiqués chez les patientes recevant un traitement par ces médicaments contre l'hépatite C (*voir* CONTRE-INDICATIONS *et* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Maladie de la vésicule biliaire

Chez les femmes atteintes d'une maladie de la vésicule biliaire qui présentent des symptômes, on doit s'assurer que les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques; l'utilisation d'un contraceptif oral combiné peut aggraver une maladie existante.

Ictère

On devrait prescrire avec une grande prudence et sous une étroite surveillance des contraceptifs oraux aux femmes ayant des antécédents d'ictère. Des cas de cholostase liée à l'emploi de contraceptifs oraux ont été signalés chez des femmes ayant des antécédents de cholostase gravidique. L'utilisation de contraceptifs hormonaux pourrait déclencher un nouvel épisode de cholostase chez les femmes qui en ont déjà souffert. Le cas échéant, elles doivent cesser de prendre AUDRINA.

L'apparition d'un prurit généralisé sévère ou d'un ictère commande l'interruption des contraceptifs oraux jusqu'à ce que le trouble ait disparu.

Si une femme développe un ictère qui se révèle de type cholestatique, elle ne devrait pas recommencer à prendre des contraceptifs oraux. Chez les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux, des modifications de la composition de la bile peuvent survenir, et on a fait état d'une incidence accrue de calculs biliaires.

Nodules hépatiques

On a signalé des nodules hépatiques (adénomes et hyperplasie nodulaire focale), surtout après une utilisation prolongée des contraceptifs oraux. Bien que ces nodules soient extrêmement rares, ils ont déjà causé des hémorragies intra-abdominales fatales et doivent être pris en considération en présence d'une masse abdominale, d'une douleur aiguë à l'abdomen ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

Des lésions hépatocellulaires ont été signalées avec l'utilisation de contraceptifs oraux combinés. L'identification précoce de ces lésions iatrogéniques peut contribuer à réduire l'hépatotoxicité quand la patiente cesse de prendre les contraceptifs oraux. Dans les cas où un diagnostic de lésion hépatocellulaire est posé, les patientes doivent cesser de prendre les contraceptifs oraux combinés, utiliser une méthode contraceptive non hormonale et consulter leur médecin.

Fonction pancréatique

Voir les sections MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS : Système endocrinien et métabolisme, Effets sur les lipides et autres effets métaboliques.

Système immunitaire

Œdème angioneurotique

Les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver des symptômes d'œdème angioneurotique, en particulier chez les femmes atteintes d'œdème angioneurotique héréditaire.

Système nerveux

Migraines et céphalées

L'apparition ou l'exacerbation de migraines ou l'apparition de céphalées inhabituelles, récurrentes, persistantes ou sévères commandent l'interruption de la prise des COC et l'évaluation des causes (voir CONTRE-INDICATIONS).

Le risque d'accident vasculaire cérébral peut être plus élevé lorsque la femme atteinte de migraines prend des contraceptifs oraux (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Yeux

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

Lors de l'usage de COC, on a signalé des cas de thrombose des vaisseaux rétiniens pouvant entraîner une perte partielle ou complète de la vue. En présence de signes ou de symptômes tels que changements de la vue, début de proptose ou de diplopie, œdème papillaire ou lésions des vaisseaux rétiniens, il y a lieu d'interrompre les COC et de chercher immédiatement la cause du trouble.

Considérations périopératoires

Complications thromboemboliques postchirurgicales

Chez les utilisatrices de COC, il y a un risque accru de complications thromboemboliques à la suite d'une intervention chirurgicale majeure. Il faut, si possible, interrompre l'utilisation des COC et recourir à une autre méthode de contraception au moins un mois avant une intervention chirurgicale électorale **majeure** et pendant les périodes d'immobilisation prolongée. Il faut attendre au moins deux semaines après l'intervention chirurgicale et la première menstruation qui suit le départ de l'hôpital avant de reprendre la contraception orale.

Santé mentale

Les femmes ayant des antécédents de troubles de l'émotivité, surtout de type dépressif, sont plus sujettes à une rechute si elles prennent des COC. Il faut surveiller de près les utilisatrices de COC ayant des antécédents de dépression et interrompre le médicament en cas de manifestation grave d'un nouvel épisode de dépression. Lorsqu'une dépression importante survient pendant la prise de COC, il faut interrompre la médication et recourir à une autre méthode contraceptive afin de déterminer si le trouble est relié au médicament. Les femmes atteintes du syndrome prémenstruel peuvent avoir une réaction variable aux contraceptifs oraux, allant de l'atténuation des symptômes à l'aggravation du trouble.

Fonction rénale

Rétention aqueuse

Les contraceptifs hormonaux peuvent provoquer une certaine rétention aqueuse.

Fonction sexuelle et reproduction

Retour à la fécondité

Après avoir cessé de prendre des contraceptifs oraux, la femme devrait attendre au moins une première menstruation normale avant de chercher à devenir enceinte, afin que l'âge gestationnel puisse être déterminé. Dans l'intervalle, une autre méthode de contraception devrait être utilisée.

Saignements vaginaux

Des épisodes de métrorragie ou de microrragie peuvent survenir lors de la prise de COC, en particulier durant les trois premiers mois du traitement. Si les saignements persistent ou réapparaissent, on doit envisager les causes non hormonales et prendre les mesures diagnostiques nécessaires pour écarter la possibilité de grossesse, d'infection, de tumeur maligne ou de toute autre affection. Il faut rechercher la cause des saignements vaginaux irréguliers et persistants afin d'exclure une affection sous-jacente. Si toute possibilité d'atteinte sous-jacente a été éliminée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Cancer du col utérin*), l'usage soutenu du COC ou le changement pour une autre préparation est susceptible de résoudre le problème.

Aménorrhée

Chez certaines femmes, l'hémorragie de retrait peut ne pas survenir durant l'intervalle sans prise de comprimés. Si la femme a pris le COC conformément aux directives, il est peu probable qu'elle soit enceinte. Toutefois, si la femme n'a pas pris le COC conformément aux directives avant la première absence d'hémorragie de retrait ou manifeste deux absences d'hémorragie de retrait consécutives, elle doit cesser de prendre les comprimés et employer une méthode de contraception non hormonale jusqu'à ce que la possibilité d'une grossesse soit écartée. Il faut éliminer la possibilité de grossesse avant de reprendre l'utilisation du COC.

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

L'aménorrhée qui persiste six mois ou plus après l'arrêt du traitement nécessite un examen attentif de la fonction hypothalamo-hypophysaire, surtout si elle s'accompagne d'une sécrétion mammaire.

Réduction de l'efficacité

L'efficacité des COC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés, de troubles gastro-intestinaux ou d'utilisation concomitante de certains médicaments (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Peau

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut parfois causer un chloasma, particulièrement chez les femmes ayant des antécédents de masque de grossesse. Les femmes qui sont plus susceptibles d'être atteintes d'un chloasma devraient éviter d'exposer les régions normalement touchées au soleil et aux rayons ultraviolets pendant qu'elles prennent des contraceptifs hormonaux.

Populations particulières

Femmes enceintes

La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptifs oraux. Si une femme devient enceinte au cours de son traitement par AUDRINA, elle devrait cesser ce dernier. Toutefois, lorsqu'une

grossesse accidentelle survient durant la prise d'un contraceptif oral, rien n'indique de façon concluante que l'œstrogène et le progestatif contenus dans le contraceptif nuiront au développement de l'enfant.

Femmes qui allaitent^{10,13,18,22,23,31}

On sait que les constituants hormonaux des contraceptifs oraux passent dans le lait maternel et peuvent en réduire la quantité et la qualité. Des études dont les résultats ont été publiés indiquent qu'au cours de la lactation, 0,1 % de la dose quotidienne de lévonorgestrel maternel et 0,02 % de la dose quotidienne d'éthinylœstradiol maternel peuvent passer dans le lait ingéré par le nourrisson.

On a signalé des effets indésirables chez le nourrisson, dont la jaunisse et la distension mammaire.

On doit conseiller à la femme qui allaite d'utiliser une autre méthode contraceptive que les contraceptifs oraux, et ce, tant que le nourrisson n'a pas été sevré.

Enfants (< 16 ans)

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol ont été établies chez les femmes en âge de procréer. L'emploi de ce produit avant les premières règles n'est pas indiqué.

Personnes âgées (> 65 ans)

AUDRINA n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

Surveillance et analyses de laboratoire

Examen physique et suivi

Avant de prescrire un contraceptif oral, il faut effectuer une anamnèse, en notant soigneusement les antécédents familiaux, ainsi qu'un examen physique complet, y compris une mesure de la tension artérielle. De plus, la possibilité d'une perturbation du système de coagulation doit être écartée si un membre de la famille a déjà souffert d'un trouble thromboembolique (p. ex. thrombose veineuse profonde, accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde) à un jeune âge. On doit également examiner les seins, le foie, les extrémités et les organes pelviens. On réalisera un test de Papanicolaou (PAP) si l'examen est indiqué, notamment chez les femmes ayant une vie sexuelle active.

Le premier examen de suivi doit être réalisé trois mois après la prescription des contraceptifs oraux. Par la suite, on effectuera un examen au moins une fois par année, ou plus souvent, s'il y a lieu. L'examen annuel doit comporter les mêmes éléments que l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

Prélèvements de tissus

L'anatomopathologiste qui examine un frottis vaginal ou un fragment de tissu prélevé par chirurgie

doit savoir que le spécimen provient d'une femme sous contraceptif oral.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

- Thromboembolie artérielle
- Cancer du sein
- Tumeurs bénignes du foie (p. ex. hyperplasie nodulaire focale ou adénomes hépatiques)
- Hémorragie cérébrale
- Thrombose cérébrale
- Cancer du col de l'utérus
- Néoplasie intraépithéliale du col de l'utérus
- Affections de la vésicule biliaire, y compris les calculs biliaires*
- Carcinomes hépatocellulaires
- Hypertension
- Maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)
- Thrombose mésentérique
- Infarctus du myocarde
- Lésions neuro-oculaires, p. ex. thrombose rétinienne
- Embolie pulmonaire
- Accident vasculaire cérébral
- Ischémie cérébrale transitoire
- Thrombophlébite
- Thrombose veineuse

* Les COC peuvent aggraver des calculs biliaires existants ou accélérer la constitution de ce trouble chez des femmes qui ne présentaient aucun symptôme avant le début du traitement.

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

Des nausées et des vomissements, habituellement les réactions indésirables les plus fréquentes, surviennent à une fréquence d'environ 10 % ou moins au cours du premier cycle. Les autres réactions sont en général moins fréquentes ou occasionnelles.

Les réactions indésirables suivantes, que l'on croit reliées à la prise du médicament, ont également été signalées chez des femmes prenant des COC :

- Aménorrhée
- Métrorragie
- Changements mammaires : douleur, sensibilité, distension, sécrétion
- Ectropion du col utérin et changement de la sécrétion cervicale
- Accentuation de la courbure de la cornée
- Changement du flux menstruel
- Modifications du poids (gain ou perte)
- Chloasma (mélasme) pouvant persister

- Ictère cholestatique
- Diminution de la lactation lors de l'administration immédiatement après l'accouchement
- Dysménorrhée
- Rétention aqueuse ou œdème
- Symptômes gastro-intestinaux (tels que douleur abdominale, crampes et ballonnement)
- Céphalées, y compris migraines
- Lésion hépatocellulaire (p. ex. hépatite, dysfonctionnement hépatique)
- Intolérance aux lentilles cornéennes
- Troubles de l'humeur, y compris dépression
- Éruption cutanée (allergique)
- Diminution de la tolérance aux glucides
- Thrombose rétinienne
- Microrragie
- Stérilité temporaire après arrêt du traitement
- Vaginite, y compris candidose

Les réactions indésirables suivantes ont également été signalées chez des utilisatrices de COC, mais leur association avec le médicament n'a été ni confirmée ni écartée :

- Acné
- Aggravation des varices
- Réactions anaphylactiques (réactions anaphylactoïdes, dont de très rares cas d'urticaire, d'œdème de Quincke et de réactions sévères accompagnées de symptômes respiratoires et circulatoires)
- Syndrome de Budd-Chiari
- Cataractes
- Maladies cérébrovasculaires associées à un prolapsus de la valve mitrale
- Modifications de l'appétit (augmentation ou diminution)
- Changement de la libido
- Changements des taux de lipides sériques, dont hypertriglycémie
- Colite
- Anomalies congénitales
- Syndrome rappelant une cystite
- Diminution du taux sérique de folates**
- Étourdissements
- Érythème polymorphe
- Érythème noueux
- Exacerbation de la chorée
- Exacerbation de la porphyrie
- Exacerbation du lupus érythémateux aigu disséminé
- Syndrome hémolytique et urémique
- Éruption hémorragique
- Adénomes hépatiques
- Carcinomes hépatocellulaires
- Hirsutisme
- Altération de la fonction rénale
- Colite ischémique

- Perte de cheveux
- Syndrome lupoïde
- Nervosité
- Névrite optique***
- Pancréatite
- Syndrome prémenstruel
- Drépanocytose
- Vaginite

** Le traitement par des COC peut diminuer les taux sériques de folates.

*** La névrite optique peut entraîner une perte partielle ou complète de la vue.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

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

Contraception orale

Dans le cadre d'une étude, les effets apparus pendant le traitement ont été analysés chez 1 477 patientes recevant le médicament étudié pendant un total de 7 870 cycles. On a signalé au moins un effet chez 1 106 patientes (75 %). Le tableau 1 indique la fréquence des effets signalés chez au moins 2 % des participantes.

Effet	Nombre (%) de participantes (n = 1 477)
Céphalée	400 (27 %)
Dysménorrhée	210 (14 %)
Infection	200 (14 %)
Pharyngite	146 (10 %)
Douleur abdominale	134 (9 %)
Nausées	134 (9 %)
Métrorragie	123 (8 %)
Sinusite	90 (6 %)

Syndrome grippal	84 (6 %)
Candidose vaginale	71 (5 %)
Douleur	71 (5 %)
Dorsalgie	66 (4 %)
Mastalgie	65 (4 %)
Blessure accidentelle	64 (4 %)
Acné	62 (4 %)
Rhinite	54 (4 %)
Labilité émotionnelle	50 (3 %)
Vaginite	48 (3 %)
Infection des voies urinaires	41 (3 %)
Étourdissements	40 (3 %)
Diarrhée	40 (3 %)
Bronchite	37 (3 %)
Dépression	36 (2 %)
Asthénie	35 (2 %)
Vomissements	34 (2 %)
Réaction allergique autre qu'au médicament à l'étude	33 (2 %)
Aménorrhée	30 (2 %)

Un total de 133 (9 %) participantes ont cessé de prendre le médicament en raison des effets indésirables. Certains effets durant l'étude ayant mené à l'abandon de la participante ont été considérés par un moniteur d'étude comme potentiellement graves : céphalée (21), hypertension (7), migraine (3), phlébite (1), palpitations (1), varices (1), troubles vasculaires (1), hypercholestérolémie ou hyperlipidémie (6), dépression ou labilité émotionnelle (16), hypoesthésie (1), vision anormale (2), anomalie du champ visuel (1), aménorrhée (8), dysménorrhée (4), ménorragie (6), saignement irrégulier (1), ballonnement menstruel (1), métrorragie (1), développement d'un fibrome (1).

Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude multicentrique.

Acné

Dans le cadre de deux études sur l'acné (voir ESSAIS CLINIQUES), le profil d'innocuité de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol a été comparé à celui d'un placebo. Le tableau 2 énumère les effets indésirables apparus pendant le traitement et signalés par au moins 2 % des participantes de l'un ou l'autre groupe de traitement.

Tableau 2. Effets indésirables apparus pendant le traitement chez au moins 2 % des participantes de l'un ou l'autre groupe de traitement des études 0858A1-900 et -901		
Effet indésirable	Nombre (%) de participantes	
	Lévonorgestrel et éthinylœstradiol (n = 349)	Placebo (n = 355)
Céphalée	110 (31,5)	107 (30,1)
Métrorragie*	77 (21,8)	14 (3,9)
Nausées	49 (14,0)	40 (11,3)
Infection	48 (13,8)	49 (13,8)
Pharyngite	46 (13,2)	58 (16,3)
Douleur	31 (8,9)	36 (10,1)
Douleur abdominale	27 (7,7)	24 (6,8)
Dysménorrhée	27 (7,7)	39 (11,0)
Blessure accidentelle	21 (6,0)	16 (4,5)
Troubles menstruels*	21 (6,0)	8 (2,3)
Syndrome grippal	19 (5,4)	20 (5,6)
Réaction allergique*	16 (4,6)	6 (1,7)
Mastalgie	16 (4,6)	11 (3,1)
Rhinite	15 (4,0)	13 (3,7)

Tableau 2. Effets indésirables apparus pendant le traitement chez au moins 2 % des participantes de l'un ou l'autre groupe de traitement des études 0858A1-900 et -901		
Effet indésirable	Nombre (%) de participantes	
	Lévonorgestrel et éthinyloestradiol (n = 349)	Placebo (n = 355)
Sinusite	14 (4,0)	2,0 (8)
Asthénie	13 (3,7)	5 (1,4)
Dorsalgie	12 (3,4)	12 (3,4)
Dyspepsie	12 (3,4)	2,3 (8)
Gain pondéral	17 (3,4)	12 (2,3)
Labilité émotionnelle*	12 (3,4)	4 (1,1)
Acné	13 (3,4)	6 (1,4)
Migraine	11 (3,2)	8 (2,3)
Étourdissements	11 (3,2)	10 (2,8)
Toux accrue	10 (2,9)	8 (2,3)
Vomissements	10 (2,6)	6 (1,7)
Dépression	9 (2,6)	11 (2,5)
Candidose	7 (2,0)	8 (2,3)
Myalgie	7 (2,0)	5 (1,4)

Tableau 2. Effets indésirables apparus pendant le traitement chez au moins 2 % des participantes de l'un ou l'autre groupe de traitement des études 0858A1-900 et -901		
Effet indésirable	Nombre (%) de participantes	
	Lévonorgestrel et éthinylœstradiol (n = 349)	Placebo (n = 355)
Bronchite	7 (2,0)	7 (2,0)
Éruptions cutanées	7 (2,0)	7 (2,0)
Urticaire*	7 (2,0)	0
Réaction allergique autre qu'au médicament	7 (2,0)	7 (2,0)
Diarrhée	6 (1,7)	10 (2,8)
Grossesse non désirée*	2 (0,6)	12 (3,1)
* Différence statistiquement significative entre les groupes de traitement (p < 0,05).		

Comme on s'y attendait, les effets liés aux menstruations ont été plus fréquents chez les femmes traitées par comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol que chez celles sous placebo. Par contre, d'autres effets indésirables souvent associés aux contraceptifs oraux, comme les nausées, les vomissements, la mastalgie, les céphalées, la migraine et le gain pondéral, sont survenus à des taux similaires dans les deux groupes de traitement.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

Voir ESSAIS CLINIQUES.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'administration simultanée de COC et d'autres substances peut modifier la réaction prévue envers l'un ou l'autre des agents. Une diminution de la concentration sérique d'éthinylœstradiol (EE) peut faire augmenter l'incidence de métrorragie et d'irrégularités menstruelles et pourrait

réduire l'efficacité du COC. Pendant la coadministration de produits renfermant de l'EE et de substances pouvant entraîner une diminution de la concentration sérique d'EE, on recommande d'utiliser une méthode contraceptive auxiliaire non hormonale (comme des condoms et un spermicide) en plus de la prise régulière d'AUDRINA. En cas d'usage prolongé de telles substances, il ne faudrait pas considérer les COC comme agent contraceptif principal.

Après l'arrêt de substances pouvant entraîner une diminution de la concentration sérique d'EE, on recommande l'utilisation d'une méthode contraceptive auxiliaire non hormonale pendant au moins 7 jours. L'usage plus long d'une méthode contraceptive auxiliaire est souhaitable après l'arrêt de substances ayant entraîné l'induction d'enzymes microsomaux hépatiques et, de ce fait, la diminution de la concentration sérique d'EE. Selon la posologie, la durée d'utilisation et la vitesse d'élimination de la substance inductrice, la suppression complète de l'induction enzymatique peut parfois prendre plusieurs semaines.

La réduction de l'efficacité des COC, si elle se produit, touchera plus vraisemblablement les préparations à faible teneur hormonale. Il est important de vérifier tous les médicaments d'ordonnance ou en vente libre que prend une femme avant de lui prescrire des COC.

Exemples de substances pouvant diminuer la concentration sérique d'EE :

- Toute substance qui accélère le transit intestinal.
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) et le ritonavir, peut-être par induction d'enzymes microsomaux hépatiques.
- Les substances inductrices d'enzymes microsomaux hépatiques, comme la rifampicine, la rifabutine, les barbituriques, la primidone, la phénylbutazone, la phénytoïne, la dexaméthasone, la griséofulvine, le topiramate, certains antiprotéases et le modafinil.

Exemples de substances pouvant augmenter la concentration sérique d'EE :

- L'atorvastatine.
- Les substances qui inhibent par compétition la sulfatation dans la paroi gastro-intestinale, comme l'acide ascorbique (vitamine C) et l'acétaminophène (paracétamol).
- Les substances qui inhibent les isoenzymes 3A4 du cytochrome P450, comme l'indinavir, le fluconazole et la troléandomycine.
- L'administration concomitante de troléandomycine et d'un COC peut accroître le risque de cholestase intrahépatique.

L'éthinylœstradiol peut entraver le métabolisme d'autres médicaments en inhibant les enzymes microsomaux du foie ou en provoquant une conjugaison hépatique, en particulier une glucuroconjugaison. Par conséquent, les concentrations plasmatiques ou tissulaires de certains médicaments peuvent augmenter (p. ex. cyclosporine, théophylline, corticostéroïdes) ou diminuer (p. ex. lamotrigine).

Chez les patientes traitées par la flunarizine, l'emploi de contraceptifs oraux a été associé à une augmentation du risque de galactorrhée.

On a signalé des cas de grossesse lorsque qu'un COC était administré en concomitance avec certains antibiotiques (p. ex., ampicilline et autres pénicillines, tétracyclines).

L'emploi concomitant du traitement associant l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir, avec ou sans ribavirine, peut accroître le risque d'élévation du taux d'ALT (*voir* CONTRE-INDICATIONS *et* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique). En conséquence, les utilisatrices de COC doivent opter pour une autre méthode de contraception (p. ex., des contraceptifs contenant uniquement un progestatif ou des méthodes non hormonales) avant d'entreprendre un traitement par des anti-VHC en association tels que l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir, avec ou sans ribavirine. La prise de COC peut reprendre 2 semaines après la fin du traitement anti-VHC.

On doit consulter les renseignements thérapeutiques des médicaments que l'on prescrit en même temps pour connaître les interactions possibles.

Pour connaître les interactions médicamenteuses possibles avec les COC, voir les tableaux 3 et 4 sous EFFETS INDÉSIRABLES : Interactions médicament-médicament.

Interactions médicament-médicament

Tableau 3* : Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux (CO)			
Classe thérapeutique	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Antibiotiques	Ampicilline Pénicilline	Hyperactivité intestinale.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive.
	Cotrimoxazole	Perturbation de la circulation entéro-hépatique, hyperactivité intestinale.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive.
	Rifabutine Rifampicine	Accélération du métabolisme des progestatifs. Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfonamide Tétracyclines	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Perturbation de la circulation entéro-hépatique, à l'exception des tétracyclines.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des CO et augmenter le risque d'ictère cholestatique.	

Anticonvulsivants	Carbamazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Topiramate	Induction des enzymes microsomaux hépatiques. Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la liaison des progestatifs et de l'éthinylœstradiol à la globuline liant les stéroïdes sexuels.	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (50 mcg d'éthinylœstradiol), un autre médicament ou une autre méthode contraceptive.
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
Hypocholestérolémians	Clofibrate	Diminution des triglycérides et du cholestérol sériques entraînant une réduction de l'efficacité des CO.	Utiliser une autre méthode.

Tableau 3* : Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux (CO)

Classe thérapeutique	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Ritonavir	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode contraceptive.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomaux hépatiques	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode contraceptive.
Sédatifs et hypnotiques	Benzodiazépines Barbituriques Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive d'appoint ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, opter pour une autre méthode contraceptive ou un contraceptif oral à plus forte dose.
Antacides		Diminution de l'absorption intestinale des progestatifs.	Espacer de 2 heures la prise de ces médicaments.
Autres médicaments	Phénylbutazone** Antihistaminiques** Analgésiques** Antimigraineux** Vitamine E	Réduction signalée de l'efficacité des contraceptifs oraux (à confirmer).	

* Adapté de Dickey, R.P. (éd.) : «Managing Contraceptive Pill Patients», 5^e édition, Creative Informatics Inc., Durant, Oklahoma, 1987.

** Voir *Contraceptifs oraux, rapport 1994*, Rapport du Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction présenté à la Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada.

Tableau 4*: Médicaments dont l'activité est modifiée par les contraceptifs oraux (CO)

Classe thérapeutique	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol et d'acétaldéhyde.	Utiliser avec prudence.
Agonistes alpha ₂ -adrénergiques	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Les CO augmentent les facteurs de coagulation et réduisent l'efficacité des anticoagulants. Ils peuvent toutefois en potentialiser l'action chez certaines patientes.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
Anticonvulsivants	Tous	Les œstrogènes peuvent accroître le risque de crises convulsives.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
	Lamotrigine	La diminution du taux de lamotrigine peut occasionner des crises convulsives.	Utiliser une autre méthode contraceptive.
Antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les CO peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utiliser un œstroprogestatif à faible dose ou une autre méthode contraceptive. Mesurer la glycémie.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthildopa	Les œstrogènes favorisent la rétention sodée; les progestatifs n'ont aucun effet.	Utiliser des CO à faible dose d'œstrogène ou utiliser une autre méthode.
	Bêta-bloquants	Augmentation de l'effet du médicament (ralentissement du métabolisme)	Modifier la dose du médicament au besoin. Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Accélération du métabolisme et de la clairance rénale.	Il faudra peut-être augmenter la dose du médicament.
	Antipyrine	Perturbation du métabolisme.	Réduire la dose du médicament.
	AAS	L'AAS peut avoir moins d'effet chez les femmes recevant un traitement de courte durée par un contraceptif oral.	Lors d'un traitement de longue durée par l'AAS, il faudra peut-être en augmenter la dose.
Anti-VHC	Ombitasvir Paritaprévir Ritonavir Dasabuvir	Risque accru d'élévation du taux d'ALT	L'usage concomitant est contre-indiqué (<i>voir</i> CONTRE-INDICATIONS).
Acide aminocaproïque		Théoriquement, on peut observer un état d'hypercoagulabilité parce que les CO augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter d'utiliser ces deux médicaments en même temps.

Bêtamimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Ajuster la dose du médicament au besoin. Le retrait du CO peut occasionner une activité excessive du médicament.
Caféine		Les CO peuvent amplifier les effets de la caféine car ils perturbent le métabolisme hépatique de la caféine.	Utiliser avec prudence.
Hypocholestérolémians	Clofibrate	Les CO peuvent agir comme antagonistes. Ils peuvent également accélérer le métabolisme du clofibrate.	Il faudra peut-être augmenter la dose de clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée de la concentration sérique.	Il faudra peut-être diminuer la dose.
Cyclosporine		Il peut y avoir augmentation de la concentration de cyclosporine et hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il faudra peut-être diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		On a signalé que les CO altéraient le métabolisme des folates.	Il faudra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément.
Mépidine		Possibilité d'une augmentation de l'effet analgésique et d'une dépression du SNC par suite d'un ralentissement du métabolisme de la mépidine.	Utiliser cette association avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments semblables.	L'œstrogène potentialise l'effet hyperprolactinémique de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou un CO à plus faible dose. Advenant une galactorrhée ou une hyperprolactinémie, employer une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Effet accru (accélération du métabolisme)	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Diminution de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les taux de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (d'autres éventuellement)	Accroissement des effets secondaires, p. ex. dépression. Augmentation de la concentration sérique à cause du ralentissement de la clairance.	Utiliser avec prudence.
Vitamine B ₁₂		On a signalé que les CO réduisent le taux sérique de vitamine B ₁₂ .	Il faudra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément.

* Adapté de Dickey, R.P., (éd.) : «Managing Contraceptives Pill Patients», 5^e édition, Creative Informatics Inc., Durant, Oklahoma, 1987.

Interactions médicament-aliment

Aucune donnée publiée.

Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) réduit la concentration sérique d'éthinylœstradiol, probablement par induction des enzymes microsomaux hépatiques.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

L'interprétation des résultats de laboratoire doit tenir compte de la prise de COC. Les paramètres suivants sont modifiés :

Fonction hépatique

Épreuve à la bromosulfophtaléine (BSP)	Augmentation modérée
ASAT (SGOT) et GGT	Faible augmentation
Phosphatase alcaline	Augmentation variable
Bilirubine sérique	Augmentation, particulièrement dans les états prédisposant ou associés à l'hyperbilirubinémie

Coagulation

Facteurs II, VII, IX, X, XII et XIII	Augmentation
Facteur VIII	Légère augmentation
Agrégation et adhésion des plaquettes	Légère augmentation en réponse aux agents agrégants courants
Fibrinogène	Augmentation
Plasminogène	Légère augmentation
Antithrombine III	Légère diminution
Temps de Quick	Diminution

Fonction thyroïdienne

Iode protéique sanguin	Augmentation
Thyroxine sérique totale (T3 et T4)	Augmentation
Thyrotropine (TSH)	Aucun changement
Fixation de la T3 libre aux résines	Diminution

Fonction corticosurrénalienne

Cortisol plasmatique	Augmentation
----------------------	--------------

Fonction corticosurrénalienn

Transcortine	Augmentation
Sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEAS)	Diminution

Divers

Folate sérique	Diminution occasionnelle
Hyperglycémie provoquée	Diminution variable et normalisation après une période de 6 à 12 mois
Réponse insulinémique au glucose	Diminution légère ou modérée
Réponse du peptide C	Diminution légère ou modérée

Interactions médicament-mode de vie

Voir l'encadré sur le tabagisme sous la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Les contraceptifs oraux peuvent amplifier les effets de la caféine car ils perturbent le métabolisme hépatique de la caféine. Utiliser avec prudence. Une augmentation des concentrations d'éthanol ou d'acétaldéhyde est possible lors de la prise concomitante d'alcool. La prudence est de mise.

AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES CONTRACEPTIFS ORAUX

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

1. Les contraceptifs oraux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'endomètre et des ovaires.
2. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité des affections bénignes du sein et, par le fait même, la fréquence de biopsies mammaires.
3. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité 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. L'utilisation des contraceptifs oraux peut réduire la gravité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel, et atténuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres affections liées aux hormones androgènes.
6. Les contraceptifs oraux réduisent l'incidence des infections pelviennes aiguës et des grossesses ectopiques.
7. Les contraceptifs oraux auraient des effets sur l'endométriose.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

CONTRACEPTION :

AUDRINA™ – RÉGIME DE 21 JOURS

Chaque cycle consiste en 21 jours de médication et en un intervalle de 7 jours sans médication (3 semaines de comprimés, une semaine sans comprimés).

Le régime de 21 jours consiste en un comprimé par jour pendant 21 jours consécutifs pour chaque cycle menstruel, tel que prescrit. Pour le premier cycle de médication, on avise la patiente de prendre un comprimé AUDRINA par jour durant 21 jours consécutifs, en commençant le Jour 1 de son cycle menstruel, le Jour 5 ou le premier dimanche après le début des menstruations. (Pour le premier cycle seulement, le premier jour du flux menstruel est considéré comme le Jour 1.) Les comprimés sont ensuite interrompus pendant 7 jours (une semaine). L'hémorragie de retrait se produit habituellement dans les 3 jours qui suivent l'arrêt du traitement par AUDRINA.

La patiente commencera sa prochaine série de 21 comprimés AUDRINA, ainsi que tous les traitements successifs, le même jour de la semaine que pour sa première série et en suivant le même schéma de 21 jours de comprimés et de 7 jours sans comprimés. Elle devra commencer à prendre ses comprimés 7 jours après l'interruption du traitement, que l'hémorragie de retrait soit terminée ou non.

AUDRINA™ – RÉGIME DE 28 JOURS

Chaque cycle consiste en 21 jours de comprimés blancs AUDRINA (comprimés actifs), suivis par 7 jours de comprimés inactifs oranges (3 semaines de comprimés AUDRINA, une semaine de comprimés inactifs).

Le régime de 28 jours consiste en un comprimé actif par jour pendant 21 jours consécutifs pour chaque cycle menstruel, tel que prescrit, suivis par la prise d'un comprimé inactif pendant 7 jours consécutifs, tel que prescrit. Pour le premier cycle de médication, on avise la patiente de prendre un comprimé rose par jour durant 21 jours consécutifs, en commençant le Jour 1 de son cycle menstruel, le Jour 5 ou le premier dimanche après le début des menstruations. (Pour le premier cycle seulement, le premier jour du flux menstruel est considéré comme le Jour 1.) Il faudra ensuite prendre un comprimé orange par jour pendant les 7 jours consécutifs suivants. L'hémorragie de retrait se produit habituellement dans les 3 jours qui suivent l'arrêt des comprimés roses AUDRINA, c'est-à-dire durant la semaine où la patiente prend les comprimés inactifs oranges.

La patiente commencera sa prochaine série de 28 jours de comprimés, ainsi que tous les traitements successifs, le même jour de la semaine que pour sa première série. Elle continuera sa prochaine série de 28 comprimés immédiatement après la dernière série, que l'hémorragie de retrait soit terminée ou non. Puisqu'il n'existe pas de jours sans comprimé, la patiente n'a pas besoin de compter les jours entre les cycles.

ACNÉ

Le moment du début du traitement de l'acné par AUDRINA doit être conforme aux directives sur l'emploi de AUDRINA à des fins contraceptives (voir l'information sur la contraception orale donnée sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dose oubliée

Les femmes sont priées de suivre les instructions énoncées ci-dessous si elles ont oublié de prendre un ou plusieurs comprimés. Il faut leur dire de faire correspondre le nombre de comprimés omis et le moment où elles commencent à prendre les comprimés en fonction du type de régime qu'elles utilisent (21 ou 28 jours).

CYCLE DÉBUTANT UN DIMANCHE	CYCLE DÉBUTANT UN AUTRE JOUR QU'UN DIMANCHE
Oubli d'un comprimé	Oubli d'un comprimé
Prenez-le aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux 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 deux comprimés le même jour.
Oubli de deux comprimés de suite	Oubli de deux comprimés de suite
Deux premières semaines <ol style="list-style-type: none">1. Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli, et deux comprimés le jour suivant.2. Ensuite, prenez un comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur.3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli.	Deux premières semaines <ol style="list-style-type: none">1. Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli, et deux comprimés le jour suivant.2. Ensuite, prenez un comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur.3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli.
Troisième semaine <ol style="list-style-type: none">1. Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche.2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli.4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.	Troisième semaine <ol style="list-style-type: none">1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli.3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.
Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, contactez votre médecin ou votre clinique.	Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, contactez votre médecin ou votre clinique.

Oubli de trois comprimés de suite ou plus	Oubli de trois comprimés de suite ou plus
<p>N'importe quand au cours du cycle</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, contactez votre médecin ou votre clinique.</p>	<p>N'importe quand au cours du cycle</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. <p>Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, contactez votre médecin ou votre clinique.</p>

La fiabilité des contraceptifs peut être réduite s'il y a omission de comprimés actifs et, en particulier, si l'omission se trouve à accroître l'intervalle sans médication. S'il y a coït au cours de la semaine précédant l'omission de comprimés actifs, il convient d'envisager la possibilité d'une grossesse.

Administration

Comprimés oraux.

RECOMMANDATIONS SPÉCIALES CONCERNANT L'ADMINISTRATION

Administration

On recommande de prendre les comprimés AUDRINA à la même heure tous les jours, de préférence après le souper ou au coucher.

AUDRINA est efficace à partir du premier jour de traitement si les comprimés sont pris dès le premier jour du cycle menstruel.

Si la prise des comprimés AUDRINA débute en postpartum (elle ne devrait pas débiter avant le 28^e jour suivant l'accouchement, chez une mère qui n'allait pas) ou après le premier jour du premier cycle menstruel, il ne faut pas se fier à l'action contraceptive de AUDRINA tant que ne sont pas terminés les 7 premiers jours consécutifs d'administration. La possibilité d'ovulation et de conception avant le début du traitement est à envisager. Par conséquent, des méthodes contraceptives non hormonales (comme les condoms avec spermicide) devraient être utilisées au cours des 7 premiers jours de la prise des comprimés.

La patiente est priée de poursuivre le traitement si elle présente une métrorragie ou une microrragie. Ce type de saignement est habituellement transitoire et négligeable; toutefois, si le saignement persiste ou se prolonge, elle devrait consulter son médecin.

Conseils en cas de vomissements

Lors de vomissements ou de diarrhée survenant dans les 4 heures suivant la prise d'un comprimé, l'absorption pourrait être incomplète. Dans un tel cas, la marche à suivre indiquée au tableau précédent s'applique. La femme doit prendre les comprimés actifs additionnels nécessaires dans un autre distributeur.

Lorsqu'aucun contraceptif hormonal n'était employé au cours du mois précédent

La femme devrait commencer la prise des comprimés le premier jour de son cycle menstruel normal (c.-à-d. le premier jour des règles). Elle peut commencer à prendre les comprimés du 2^e au 7^e jour de son cycle menstruel, mais il est alors conseillé d'utiliser une méthode de contraception auxiliaire non hormonale telle qu'un condom avec spermicide pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

Pour remplacer un autre COC

La femme devrait commencer la prise d'AUDRINA de préférence le lendemain de l'administration du dernier comprimé actif de son COC antérieur, ou au plus tard, le lendemain de la fin de l'intervalle habituel sans médication ou avec comprimés inactifs.

Pour remplacer une méthode à base de progestatif seulement (pilule, injection ou implant renfermant uniquement un progestatif)

La femme peut interrompre n'importe quand une méthode à base de comprimés renfermant uniquement un progestatif et commencer dès le lendemain la prise d'AUDRINA. Elle devrait commencer à prendre AUDRINA le jour même du retrait d'un implant ou d'un dispositif intra-utérin (DIU) ou, si elle utilise un contraceptif injectable, le jour où devrait avoir lieu l'injection suivante. Dans tous les cas, il faut conseiller à la femme d'utiliser une méthode contraceptive auxiliaire non hormonale pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

Après un avortement au cours du premier trimestre de la grossesse

La femme peut commencer immédiatement la prise d'AUDRINA. Des mesures contraceptives additionnelles ne sont pas nécessaires.

Après un accouchement ou un avortement au cours du deuxième trimestre de la grossesse

Puisque la période qui suit immédiatement l'accouchement est associée à une augmentation du risque de thromboembolie, la prise de contraceptifs oraux ne devrait pas débuter avant le 28^e jour suivant l'accouchement, chez une mère qui n'allait pas, ou suivant un avortement au cours du deuxième trimestre de la grossesse. Il faut conseiller à la femme d'utiliser une méthode contraceptive auxiliaire non hormonale pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés. Si, toutefois, la femme a déjà eu des rapports sexuels, il faut éliminer la possibilité de grossesse avant le début de la prise de COC ou attendre la manifestation de la première menstruation.

SURDOSAGE

Les symptômes d'un surdosage de COC chez l'adulte et chez l'enfant peuvent comprendre : nausées, vomissements, douleur mammaire, étourdissements, douleur abdominale, somnolence et fatigue; une hémorragie de retrait peut survenir chez la femme. Il n'existe aucun antidote spécifique et le traitement complémentaire d'un surdosage, le cas échéant, porte sur les symptômes.

Si un surdosage est soupçonné, on doit communiquer avec le centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Contraception orale

AUDRINA agit surtout par suppression des gonadotrophines résultant de l'activité œstrogénique et progestative de ses composantes; il inhibe ainsi l'ovulation, ce qui assure la contraception. Certaines études ont révélé des modifications de l'endomètre et de la glaire cervicale liées à l'utilisation de contraceptifs hormonaux. D'autres recherches devront toutefois être effectuées afin de déterminer de manière quantitative si ces modifications de l'endomètre et de la glaire cervicale observées lors de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés jouent un rôle dans la prévention de la grossesse.

Acné

L'acné est une maladie du follicule pilosébacé caractérisée par l'hyperkératinisation, l'hypersécrétion sébacée et la prolifération bactérienne. L'étiologie de l'acné est multifactorielle, mais il y a lieu de croire qu'une action androgène, notamment la stimulation des glandes sébacées, est nécessaire à l'apparition de l'acné. La suppression des gonadotrophines par comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol entraîne une réduction de la sécrétion ovarienne d'androgènes, y compris l'androstènedione. De plus, comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol réduit significativement la quantité de testostérone sérique biodisponible en maintenant les élévations de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (*SHBG, Sex Hormone Binding Globulin*) causées par les œstrogènes^{14,30}. Comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol diminue en outre les taux sériques du glucuronide de 3β-androstanédiol (un marqueur de l'activité périphérique de la 5β-réductase)^{14,30}. Ces changements biochimiques produits par l'administration simultanée de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol sont compatibles avec une atténuation de l'acné chez les femmes par ailleurs en bonne santé.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées (> 65 ans)

AUDRINA n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

Enfants (< 16 ans)

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol ont été établies chez les femmes en âge de procréer. L'emploi de ce produit avant les premières règles n'est pas indiqué.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver dans l'emballage d'origine entre 15 °C et 30 °C. Garder hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

Une fois entamées, les plaquettes d'AUDRINA 21 et d'AUDRINA 28 doivent être protégées de la lumière au moyen de l'étui protecteur fourni.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux d'égout ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures visent à protéger l'environnement.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés ^{Pr}AUDRINATM sont disponibles en régimes de 21 jours (AUDRINATM 21) et de 28 jours (AUDRINATM 28) en plaquettes thermoformées.

Chaque emballage contient 21 comprimés d'AUDRINA blancs, chaque comprimé contenant 100 mcg de lévonorgestrel et 20 mcg d'éthinylœstradiol. Ces comprimés sont biconvexes ronds avec «LE» en relief sur un côté. Le paquet de traitement de 28 jours comprend en outre 7 comprimés orange contenant des ingrédients inertes. Ces comprimés sont biconvexes ronds avec «PL» en relief sur un côté.

Chaque comprimé actif contient du lactose monohydraté, de la cellulose microcristalline, de la croscarmellose sodique, de la povidone, du stéarate de magnésium et du dioxyde de silicium colloïdal.

Chaque comprimé inactif (dans AUDRINATM 28) contient :

- Cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silicium colloïdal, jaune FD&C N° 6, lactose monohydrate, oxyde de fer jaune, povidone, rouge FD&C N° 40 et stéarate de magnésium

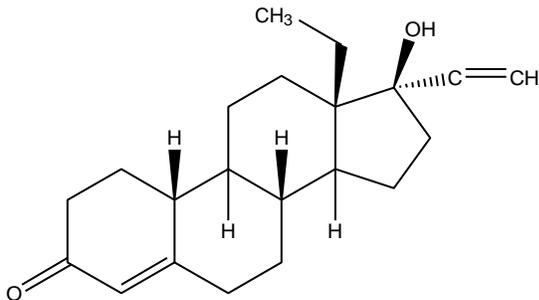
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

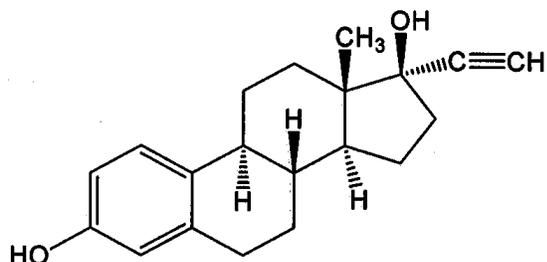
Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Lévonorgestrel Éthinylœstradiol
Nom chimique (Index) :	Lévonorgestrel : 18, 19-Dinorpregn-4-en-20-yn-3-one, 13-éthyl-17-hydroxy-, (17 α)-(-)- Éthinylœstradiol : 19-Norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol, (17 α)-
Formule moléculaire :	Lévonorgestrel : C ₂₁ H ₂₈ O ₂ Éthinylœstradiol : C ₂₀ H ₂₄ O ₂
	Lévonorgestrel : 312,46 g/mol Éthinylœstradiol : 296,41 g/mol

Formule développée :
Lévonorgestrel



Éthinylœstradiol



Propriétés physicochimiques :

Solubilité :	Lévonorgestrel :	Légèrement soluble dans l'alcool; pratiquement insoluble dans l'eau (Classification USP).
	Éthinylœstradiol :	Insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther, les huiles végétales et les solutions d'hydroxydes alcalins fixes.
Point de fusion :	Lévonorgestrel :	232° - 239 °C
	Éthinylœstradiol :	180° - 186 °C
Propriétés biologiques :	Lévonorgestrel :	Progestatif unique, totalement synthétique. Lévonorgestrel est le nom international, non breveté, de l'énantiomère biologiquement actif du norgestrel.
	Éthinylœstradiol :	Œstrogène semi-synthétique. La présence du groupement éthinyle en C17 sur le cycle D du noyau stéroïdien empêche la dégradation enzymatique de la molécule œstradiol, ce qui donne un composé actif par voie orale.

ESSAIS CLINIQUES

Étude comparative de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité à double insu, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, croisée, à dose unique par voie orale d'AUDRINA (lévonorgestrel/éthinyloestradiol) 0,1 mg/0,02 mg, comprimés (JAMP Pharma Corporation, Canada) et de ^{Pr}ALESSE® 21 (lévonorgestrel/éthinyloestradiol) 0,1 mg/0,02 mg, comprimés (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez 30 femmes adultes en bonne santé, à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité comparative des 27 sujets qui ont terminé l'étude est présenté dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Lévonorgestrel (2 x 0,1 mg/ 0,02 mg lévonorgestrel / éthinyloestradiol) Moyenne géométrique** Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre pharmacocinétique	TEST*	RÉFÉRENCE†	% Ratio moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
AUC _{0-72h} (ng.h/mL)	48.72 51.79 (36.8)	51.45 56.21 (43.6)	94.7	86.9 - 103.2
C _{max} (ng/mL)	3.94 4.19 (34.2)	3.60 3.83 (35.8)	109.4	99.5 - 120.3
[§] T _{max} (h)	1.00 (0.50 - 4.00)	1.75 (0.75 - 4.00)		

* AUDRINA (comprimés de lévonorgestrel / éthinyloestradiol 0,1 mg/ 0,02 mg (JAMP Pharma Corporation, Canada)

† ^{Pr}ALESSE® 21 (comprimés de lévonorgestrel / éthinyloestradiol) 0.1 mg / 0.02 mg (Pfizer Canada Inc.)

§ Exprimé uniquement en tant que médiane (plage)

En raison de la longue demi-vie d'élimination du lévonorgestrel, l'AUCI et le T_{1/2} n'ont pu être calculés avec précision à partir des données obtenues dans cette étude.

Éthinylœstradiol (2 x 0,1 mg/ 0,02 mg lévonorgestrel / éthinylœstradiol) Moyenne géométrique** Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre pharmacocinétique	TEST*	RÉFÉRENCE†	% Ratio moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
AUC _T (hr*pg/mL)	1010.30 1046.97 (26.3)	1075.77 1119.50 (29.1)	93.9	88.1 - 100.1
AUC _I (hr*pg/mL)	1097.61 1136.70 (26.4)	1186.48 1235.71 (29.9)	92.5	85.4 - 100.2
C _{max} (pg/mL)	87.77 91.31 (28.0)	95.56 98.62 (26.0)	91.9	85.7 - 98.5
T _{max} § (hr)	1.50 (1.00 - 2.33)	1.50 (1.00 - 3.00)	NA	NA
T _{1/2} @ (h)	17.21 (20.71)	18.85 (27.74)	NA	NA

* AUDRINA (comprimés de lévonorgestrel / éthinylœstradiol 0,1 mg/ 0,02 mg (JAMP Pharma Corporation, Canada)

† PrALESSE® 21 (comprimés de lévonorgestrel / éthinylœstradiol) 0.1 mg / 0.02 mg (Pfizer Canada Inc.)

§ Exprimé uniquement en tant que médiane (plage)

@ Exprimé en moyenne arithmétique (%CV)

CONTRACEPTION ORALE

Un total de 1 477 patientes ont terminé 7 720 cycles avec le médicament administré durant plus de 15 mois. Dans cette étude, on a signalé 5 grossesses pouvant être attribuables au manque d'efficacité du médicament. Basé sur 13 cycles par année, l'indice de Pearl a été de 0,84. Quatre autres patientes sont devenues enceintes avant de recevoir le médicament à l'étude. Cinq autres grossesses ont été associées à l'omission de comprimés durant plus de trois jours consécutifs avec le médicament à l'étude ou à l'arrêt du médicament (retour à la fécondité).

La durée moyenne du cycle, excluant le cycle 1, a été de 29,1 jours, et 90 % des cycles ont duré en moyenne de 26 à 30 jours. La période d'hémorragie de retrait durant ce traitement monophasique a été de 3 à 7 jours dans 86 % des cycles, et les saignements étaient, en moyenne, d'intensité légère pendant les épisodes de durée usuelle (entre 4 et 6 jours).

On a observé une métrorragie seule et une microrragie seule dans 4,3 % et 12,1 % des cycles, respectivement. Une métrorragie conjointement avec une microrragie se sont produites dans 11,0 % des cycles, tandis qu'une métrorragie ou des microrragie, ou les deux à la fois, sont survenues dans 27,3 % des cycles. L'administration du médicament ne devrait pas être interrompue durant la métrorragie. Si le saignement persiste, on devrait prendre les mesures diagnostiques habituelles pour déterminer la cause du saignement vaginal.

L'incidence d'aménorrhée a été faible avec l'utilisation de comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol (voir EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques – Tableau 1). Cependant, s'il y a absence de règles, les mesures de diagnostic

appropriées devraient être prises pour écarter la possibilité d'une grossesse. De plus, on devrait interrompre l'administration du médicament durant cette période et utiliser une méthode contraceptive de remplacement.

Résultats cliniques de laboratoire

Des valeurs hors norme obtenues lors de tests menés en laboratoire clinique ont été notées dans la base de données et examinées par les moniteurs d'étude pour en évaluer l'importance clinique. La plupart des valeurs anormales au cours du traitement représentaient des changements transitoires ou minimes par rapport aux valeurs de base et n'avaient aucune importance clinique.

Biopsie d'endomètre : Les biopsies d'endomètre ont eu lieu durant la phase lutéale tardive (7 derniers jours) du cycle précédant le traitement et durant les jours 15 à 21 des cycles de traitement spécifiés. Des 27 participantes ayant subi une biopsie, 24 présentaient un endomètre sécrétoire ou prolifératif avant le traitement. Durant le traitement, la plupart des spécimens de biopsie étaient caractérisés comme sécrétoires, prolifératifs ou hypoplasiques. Aucune des participantes n'a souffert d'hyperplasie endométriale. Les résultats de cette étude ont démontré que les effets du schéma monophasique de lévonorgestrel/éthinyloestradiol à 100 mcg/20 mcg sur l'endomètre étaient compatibles avec ceux observés avec d'autres contraceptifs à faible dose.

Résultats des études de frottis vaginaux : Des 1 477 participantes, 1 240 (84 %) ont présenté un test de Papanicolaou normal lors de l'évaluation initiale. Durant l'étude et durant n'importe quelle période subséquente (même après l'étude), le pourcentage des participantes présentant un frottis normal était toujours supérieur à 75 %. Les anomalies épithéliales observées durant l'étude étaient surtout des frottis de cellules malpighiennes atypiques à caractère non déterminé, dont quelques-uns indiquaient une lésion intra-épithéliale malpighienne de bas grade. Deux participantes ont développé une lésion intra-épithéliale malpighienne de haut grade durant l'étude et ont été dirigées vers un spécialiste à des fins d'évaluation et de traitement. Ces deux participantes ont été retirées de l'étude, conformément au protocole. Une autre participante a été atteinte d'un néoplasme du col utérin. Cinq mois plus tard, le test de Papanicolaou effectué chez cette femme était normal.

Aucun cancer microinvasif ni invasif n'a été signalé tout au long de l'étude.

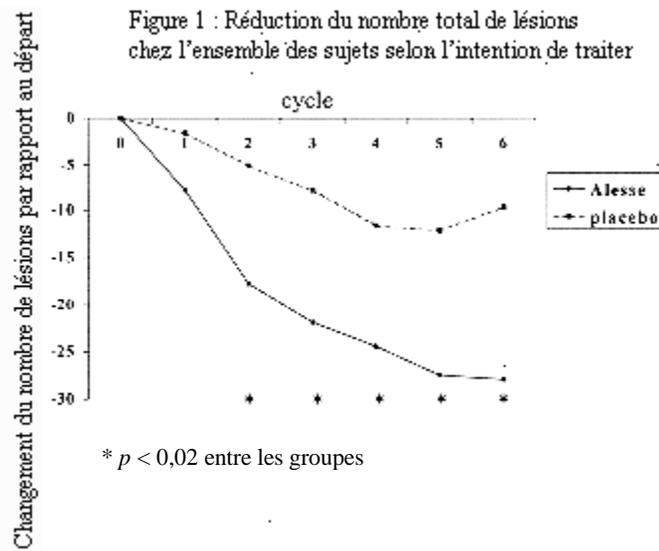
Signes vitaux et gain pondéral : Plus de 97 % des participantes avaient une tension artérielle normale (TA systolique \leq 140 mm Hg; TA diastolique \leq 90 mm Hg) lors de l'évaluation initiale et durant le traitement. Sept participantes (< 1 %) se sont retirées en raison de leur tension artérielle élevée.

Des 6 participantes ayant abandonné l'étude en raison du gain pondéral, une seule a accusé une augmentation de poids de plus de 10 % par rapport à son poids avant l'étude. Quarante et une participantes ont accusé un gain pondéral de plus de 10 % par rapport à leur poids initial, tandis que 17 ont perdu plus de 10 % de leur poids. Ces fluctuations de poids corporel n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

ACNÉ

Deux essais cliniques multicentriques, randomisés, contrôlés par placebo, de 6 cycles ont

regroupé 721 femmes atteintes d'acné d'intensité modérée. Chez les 359 femmes qui ont reçu comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol, le traitement a produit des taux de réduction moyens significatifs pour le nombre de lésions inflammatoires et le nombre total de lésions comparativement au placebo (figure 1).



Par ailleurs, l'amélioration de l'évaluation globale de l'acné par le clinicien à la fin de l'étude était également plus importante pour les patientes sous comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol que pour celles sous placebo (voir ESSAIS CLINIQUES : Acné – Tableau 5).

Tableau 5 : Analyse de l'évaluation globale de l'acné par le clinicien au 6^e cycle et à la fin de l'étude, chez l'ensemble des participantes selon l'intention de traiter

Période de l'étude	% de participantes sous de lévonorgestrel et éthinyloestradiol sans lésions ou presque	Nombre total	% de participantes sous placebo sans lésions ou presque	Nombre total	Valeur de <i>p</i>
6 ^e cycle	56,90	239	46,28	242	0,0030
Fin de l'étude ^a	47,90	357	39,66	358	0,0118

^a : Report prospectif des dernières observations (RPDO).

Pendant ces études sur l'acné^{14,15}, le changement de poids mesuré et l'incidence de quelques manifestations indésirables couramment attribuées aux contraceptifs oraux (comme les nausées, la douleur mammaire et les céphalées) étaient similaires chez les femmes traitées par comprimés de lévonorgestrel et d'éthinyloestradiol et chez celles sous placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques – Tableau 2).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études chez l'animal

Le norgestrel est un racémate, soit un mélange équimoléculaire d'énantiomères dextrogyres (*d*) et lévogyres (*l*). L'énantiomère *l* a été mis au banc d'essai dans un large éventail d'analyses biologiques, et son inactivité a été confirmée. L'énantiomère *d* (appelé lévonorgestrel) est responsable de toute l'activité biologique du norgestrel, puisque le lévonorgestrel s'est révélé deux fois plus puissant que le racémate dans les essais où le norgestrel a été efficace.

De nombreuses expérimentations biologiques ont été réalisées avec le norgestrel, seul et en association avec l'éthinyloestradiol, chez le rat, la souris, le lapin, le chien et le singe.

Lors des tests sur la modification de l'endomètre secondaire au progestatif chez le lapin, le norgestrel administré par voie sous-cutanée s'est révélé environ neuf fois plus actif que la progestérone et environ 100 fois plus actif que la noréthistérone par voie orale ou sous-cutanée. Contrairement à la noréthistérone, qui est inactive, le norgestrel maintient la gestation chez des rates de laboratoire ovariectomisées et provoque le développement des glandes de l'endomètre chez les lapines, s'il est administré directement dans la lumière utérine. Les activités du norgestrel sont semblables à celles de la progestérone dans une batterie de tests biologiques. Bien que certains effets androgéniques, caractéristiques de nombreux produits apparentés à la 19-nortestostérone, soient évidents aux doses élevées, le norgestrel est dépourvu de tels effets aux doses habituellement employées en clinique, et la marge séparant les effets progestatifs des

effets androgènes est plus notable pour le norgestrel que pour les composés apparentés. Le norgestrel n'est pas un composé œstrogénique et n'est apparemment pas transformé en œstrogène *in vivo*; c'est un antioestrogène extrêmement puissant. Administré en association avec l'éthinylœstradiol, le norgestrel a tendance à augmenter les effets de l'œstrogène, tandis que l'œstrogène modifie les effets du progestatif. Chez la rate, la suppression de la fertilité provoquée par l'association norgestrel-éthinylœstradiol est suivie du retour à la normale de la fertilité et de la fécondité. D'autres expériences ont été menées chez des animaux de laboratoire en vue d'évaluer les effets endocriniens et l'innocuité de l'association norgestrel-éthinylœstradiol administrée à des doses approchant celles des posologies utilisées en clinique (en mg/kg). Des effets métrotrophiques (développement et croissance des glandes utérines) ont été très clairement démontrés. Le blocage des gonadotrophines hypophysaires peut être provoqué par la seule composante œstrogénique à la gamme posologique employée en clinique; cet effet hypophysaire ne semble pas être modifié par l'ajout du progestatif.

Les propriétés suivantes, observées avec des doses élevées de norgestrel ou de l'association norgestrel-éthinylœstradiol, étaient absentes aux doses se rapprochant de la gamme posologique clinique : maintien de la gestation chez les rates ovariectomisées; retard de la mise bas chez les rates gravides; modifications liées à l'œstrogène sur les frottis vaginaux de la souris; effets antioestrogéniques sur la croissance de l'utérus ou les frottis vaginaux de la souris; effets androgéniques, myotrophiques ou de masculinité fœtale chez la rate; effets antinidatoires chez la rate; involution thymolymphatique chez la souris; effets minéralocorticoïdes chez la rate et la chienne et effets antiminéralocorticoïdes chez la rate. Aucun effet glucocorticoïde (glycogène hépatique de la rate) ni anti-inflammatoire (poche de Selye, induction de l'arthrite par la tuberculine, induction de granulome par implants) n'a été observé aux doses administrées.

Études chez l'être humain

Les progestatifs peuvent aussi exercer une activité œstrogénique, antioestrogénique et androgénique. Lorsqu'il est combiné à un œstrogène, le progestatif influe de manière marquée sur l'activité biologique globale en produisant un effet synergique, cumulatif ou réducteur. Les comparaisons de l'activité progestative ne sont pas jugées scientifiquement valides, car il est impossible de comparer directement les effets d'un progestatif à ceux d'un autre²¹.

Une étude menée sur l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH), la progestérone et le 17 β -œstradiol chez des patientes prenant des contraceptifs oraux à faible dose ont démontré la réduction ou l'élimination du pic ovulatoire en milieu de cycle ainsi que des taux post-ovulatoires souvent associés à ces hormones et aux gonadotrophines respectivement.

Les biopsies d'endomètre prises au cours du traitement par 250 mcg de *d*-norgestrel (500 mcg du racémate) plus 50 mcg d'éthinylœstradiol ont révélé une séquence histologique au cours du cycle menstruel de stimulation épithéliale glandulaire précoce suivie plus tard d'une inhibition après la première moitié du cycle menstruel.

Les études portant sur la glaire cervicale menées avec 250 mcg de *d*-norgestrel (500 mcg du racémate) plus 50 mcg d'éthinylœstradiol, et 37,5 mcg de *d*-norgestrel (75 mcg du racémate) sembleraient indiquer une action similaire pour comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol sur la glaire cervicale, c'est-à-dire une absence de cristallisation en feuille de fougère de la glaire cervicale et une filance diminuée, indiquant des conditions impropres à la pénétration et à la migration des

spermatozoïdes.

Les résultats des essais sur la prolactine chez un groupe de 11 femmes ovulant normalement à qui on a administré 150 mcg de *d*-norgestrel (300 mcg de racémate) plus 30 mcg d'éthinylœstradiol durant une période continue de trois mois n'ont indiqué aucune augmentation ou diminution cliniquement ou statistiquement significative des taux d'hormones au cours de la période d'utilisation du médicament, ni au cours du premier cycle après le traitement.

Une étude sur le métabolisme du norgestrel marqué au ¹⁴C a révélé que la plus grande partie de l'élimination du norgestrel par voie urinaire avait lieu le premier jour. Aucune différence n'a été observée dans le taux d'élimination du norgestrel administré par voie orale ou par voie intraveineuse. Le taux de radioactivité dans le plasma a rapidement baissé pendant les premières heures et, au bout de deux jours, seules de petites quantités étaient présentes. Cette étude et d'autres menées avec du norgestrel marqué et non marqué au ¹⁴C ont démontré que la saturation de la double liaison en position 4,5, avec ou sans réduction concomitante du groupe 3-carbonyle en groupe 3-hydroxyle, est une réaction importante dans le métabolisme du produit.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des études ont été menées sur la toxicité aiguë avec l'administration par voie orale, intrapéritonéale et sous-cutanée de lévonorgestrel seul, d'éthinylœstradiol seul et des deux médicaments associés dans un rapport 5:1 respectivement. Les résultats sont présentés au tableau 6.

Tableau 6 : TOXICITÉ AIGUË

ESPÈCE	VOIE D'ADM- NISTRA- TION	LD ₅₀		LÉVONORGESTREL
		LÉVONORGESTREL	ÉTHINYL- ESTRADIOL	+ ÉTHINYL- ESTRADIOL (5+1)
Souris	orale	> 4,0 g/kg	> 2,5 g/kg	> 2,5 g/kg
Souris	i.p.	> 3,9 g/kg	0,69 g/kg	1,32-1,65 g/kg
Souris	s.c.	> 4,0 g/kg	> 2,6 g/kg	> 2,5 g/kg
Rats	orale	> 4,0 g/kg	susp. > 5,0 g/kg solution 1,5g/kg	> 2 g/kg
Rats	i.p.	> 5,0 g/kg	0.97 g/kg	approx. 2 g/kg
Rats	s.-c.	> 4,0 g/kg chute de poils		> 2 g/kg
Chiens	orale		> 1,0 g/kg	

Les deux composés se sont révélés pratiquement non toxiques lors des études de toxicité aiguë.

Tableau 7 : TOXICITÉ CHRONIQUE

ESPÈCE	MÉDICAMENTS - DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	DURÉE D'ADMINISTRATION	SYMPTÔMES	HISTOPATHOLOGIE
RAT 16/sexe/groupe	Norgestrel Orale - mg/kg 0,0001 %, 0,0005 %, 0,0025 %	26 semaines	Aucun signe ni symptôme de toxicité.	Pas de modifications histopathologiques.
	Lévonorgestrel Orale - mg/kg 0,00005 %, 0,00025 %, 0,00125 %	26 semaines	Prise de poids significativement moindre chez les femelles avec la faible dose; aucun autre signe de toxicité.	Aucune anomalie.
CHIEN 6/sexe/groupe	Lévonorgestrel Orale - mg/kg 0,05, 0,1, 0,5	26 semaines	Absence d'œstrus chez le chien; grossissement des glandes mammaires chez tous les chiens sauf 2 femelles et 8 mâles. Rubéfaction et gonflement du clitoris fonction de la dose. Diminution significative du taux de cholestérol chez tous les <u>groupes.</u>	Aucun effet associé au médicament en ce qui concerne les yeux, l'ECG, les fonctions hémostatiques, l'analyse des urines ou le poids des organes.

Tableau 7 : TOXICITÉ CHRONIQUE

ESPÈCE	MÉDICAMENTS - DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	DURÉE D'ADMINISTRATION	SYMPTÔMES	HISTOPATHOLOGIE
CHIEN 16 femelles/dose	Norgestrel Orale - mg/kg 0,0, 0,003, 0,015, 0,0375	7 ans, en continu	Œstrus inhibé chez tous les groupes sauf celui recevant la faible dose. Agrandissement de l'utérus et hyperplasie de l'endomètre à 0,015 et 0,0375 mg/kg.	Dose de 0,0375 mg : kystes et absence de phase lutéale chez de nombreuses chiennes; cancer des glandes mammaires chez une chienne.
	Lévonorgestrel Orale - mg/kg 0,5	7 ans, cyclique	Gonflement du clitoris chez la majorité des chiennes. Faibles taux d'hématocrite d'hémoglobine ou augmentation significative du SGPT. Hausse du fibrinogène.	Augmentation des adénomes mammaires bénins. Un cas d'adénocarcinome. Nombreux kystes vaginaux et absence de phase lutéale.
CHIEN 16 femelles/dose	Lévonorgestrel Orale - mg/kg 0,01, 0,05, 0,125	7 ans, cyclique	Aucune observation inattendue. Des effets associés au médicament ont été observés uniquement aux fortes doses. Ces effets touchaient le système endocrinien et ont été jugés en relation avec les effets pharmacologiques <u>recherchés d'un progestatif.</u>	Aucun changement associé au médicament constaté lors de la nécropsie.

Tableau 7 : TOXICITÉ CHRONIQUE

ESPÈCE	MÉDICAMENTS - DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	DURÉE D'ADMINISTRATION	SYMPTÔMES	HISTOPATHOLOGIE
SINGE RHÉSUS 16 femelles/dose	Norgestrel Orale - mg/kg 0,0, 0,003, 0,015, 0,075	10 ans (120 mois), en continu	Écoulement vaginal rouge moins fréquent chez les groupes recevant 0,015 et 0,075 mg/kg.	Nodules mammaires chez trois animaux à la dose de 0,075 mg/kg, un à la dose de 0,003 mg/kg et un à la dose de 0,015 mg/kg.
	Lévonorgestrel Orale - mg/kg 1,0	10 ans (120 mois), cyclique (21 jours par cycle)	Écoulement vaginal rouge plus fréquent durant la période sans hormones. Hausse du taux de fibrinogène.	Nodule mammaire chez un animal.
SOURIS 40/sexe/dose	I Norgestrel	80 semaines	Éthinylœstradiol : diminution du gain de poids dans les groupes recevant les trois plus fortes doses. Association : diminution du gain de poids dans les groupes recevant les trois plus fortes doses. Norgestrel : aucun effet.	Éthinylœstradiol : augmentation significative de tumeurs malignes; lymphocarcinomes chez les mâles; tumeurs interstitielles chez les femelles. Association : aucune différence. Norgestrel : aucun effet tumorigène significatif.
	II Éthinylœstradiol			
	III Norgestrel + Éthinylœstradiol (10+1) Orale - mg/kg 0,02 + 0,002 0,7 + 0,07 2,0 + 0,2 3,0 + 0,3			

Tableau 7 : TOXICITÉ CHRONIQUE

ESPÈCE	MÉDICAMENTS - DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	DURÉE D'ADMINISTRATION	SYMPTÔMES	HISTOPATHOLOGIE
RAT 40/sexe/dose	I Norgestrel	104 semaines	Norgestrel : aucun effet. Éthinylœstradiol :	Augmentation significative de tumeurs mammaires
	II Éthinylœstradiol			
	III Norgestrel + Éthinylœstradiol (10+1) Orale - mg/kg 0,02 + 0,002 0,5 + 0,05 2,0 + 0,2			
CHIEN 12 femelles/dose	I Norgestrel	7 ans	Norgestrel : augmentation du poids corporel à la dose de 0,1 mg/kg. Hausse légère ou moyenne du taux de SGPT dans les groupes traités; augmentation du taux de fibrinogène chez certains animaux. Inhibition de l'œstrus avec le norgestrel seul ou combiné à	Norgestrel : augmentation d'adénomes mammaires fonction de la dose. Indication possible d'une augmentation d'adénomes bénins et de papillomes intra-canalaires après l'administration de fortes doses de norgestrel.
	II Éthinylœstradiol			
	III Norgestrel + Éthinylœstradiol Orale - mg/kg			
	I 0,1-0,25			
	II 0,01			
III 0,1 + 0,025 0,1 + 0,01 0,25 + 0,025				
-			<u>l'éthinylœstradiol.</u>	

Tableau 7 : TOXICITÉ CHRONIQUE

ESPÈCE	MÉDICAMENTS - DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	DURÉE D'ADMINISTRATION	SYMPTÔMES	HISTOPATHOLOGIE
SINGE RHÉSUS 16 femelles/dose	I Norgestrel	10 ans	Augmentation de l'accroissement pondéral dans le groupe recevant 0,5 mg/kg de norgestrel. Hausse du taux de fibrinogène chez les singes recevant le norgestrel seul ou en association avec l'éthinylœstradiol. Incidence plus élevée de dépigmentation rétinienne dans les groupes traités par l'éthinylœstradiol seul ou combiné au norgestrel.	Aucune anomalie.
	II Éthinylœstradiol			
	III Norgestrel + Éthinylœstradiol Orale - mg/kg			
	I 0,02, 0,1, 0,5			
	II 0,002, 0,02, 0,05			
	III 0,02 + 0,002			
	0,1 + 0,01			
	0,5 + 0,05			

Reproduction et tératologie

À la gamme posologique employée en clinique, le norgestrel, l'éthinylœstradiol et les deux médicaments combinés n'ont pas exercé d'effets manifestes sur les rates gravides, leur gestation, leur progéniture ou la fonction de reproduction de leurs descendants.

Aux doses se rapprochant de la gamme posologique clinique, ni le norgestrel, ni l'éthinylœstradiol, seuls ou jumelés, n'ont eu d'effets manifestes sur les rates en lactation, le processus de lactation ou les ratons allaités.

Aux doses cliniques ou dépassant la gamme posologique clinique, on a observé une faible augmentation liée à la dose du nombre de fœtus anormaux chez les souris traitées pendant la gestation avec des combinaisons de norgestrel-éthinylœstradiol dans un ratio de 5:1. Les anomalies comprenaient : yeux restés ouverts, fissure de la voûte palatine, exencéphalie et hernie ombilicale. Chez les lapines ayant reçu au cours de la gestation des doses de norgestrel et d'éthinylœstradiol à l'intérieur de la gamme clinique et au-delà, le médicament n'a démontré aucun pouvoir tératogène.

BIBLIOGRAPHIE

1. Archer DF, Maheux R, DelConte A, O'Brien F.B. and the North American Levonorgestrel Study Group (NALSG). A New Low-Dose Monophasic combination Oral contraceptive (Alesse™) with Levonorgestrel 100 µg and Ethinyl Estradiol 20 µg.
2. Bagshaw S. The Combined Oral Contraceptive. Risks and Adverse Effects in Perspective. *Drug Saf* 1995; 12:91-6.
3. Baur DA, Butler RCD. Current concepts in the pathogenesis and treatment of acne. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:651-5.
4. Bradley DD, Wongerd J, Pettitti DB, Drauss RM, Ramcharan S. Serum High-density Lipoprotein Cholesterol in Women using Oral Contraceptives, Estrogens and Progestins. *N Engl J Med* 1978; 299:17-20.
5. Carlborg L. Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradion on the treatment of acne. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986 Suppl 134:29-32.
6. DeGroot HE, Friedlander SF. Update on acne. *Curr Opin Pediatrics* 1998;10: 381-6.
7. Drugs taken with Oral Contraceptives. *Br Med J* 1967; 1:287.
8. Federman DG, Kirsner RS. Acne vulgaris: pathogenesis and therapeutic approach. *Am J Managed Care* 2000; 61:78-87.
9. Francis WG, Dalziel D. Accidental Ingestion of Oral Contraceptives by Children. *Can Med Assoc J.* 1965; 92:191.
10. Hull VJ. The effects of hormonal contraceptives on lactation: Current findings, methodological considerations, and future priorities. *Stud Fam Plann* 1981; 12(4): 134-155.
11. Inman WHW, Vessey MP, Westerholm B, Engelund A. Thromboembolic Disease and the Steroidal Content of Oral Contraceptives. A Report to the Committee on Safety of Drugs *Br Med J* 1970; 2:203-9.
12. Kay CR. Progestogens and Arterial Disease - Evidence from the Royal College of General Practitioners' Study. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:762-765.
13. Koetsawang S. The effects of contraceptive methods on the quality and quantity of breast milk. *Int J Gynecol Obstet* 1987; 25(Suppl): 115-127.
14. Kolmansberger CL, Li D, Harrison DD. Efficacy of levonorgestrel 100 µg/20 µg for the treatment of moderate acne: final report (protocol 0858A1-901). Wyeth-Ayerst CSR039056, 2000.

15. Kolmansberger CL, Li D, Harrison DD. Efficacy of levonorgestrel 100 µg/20 µg for the treatment of moderate acne: final report (protocol 0858A1-900). Wyeth-Ayerst CSR039055, 2000.
16. Lemay A, Dewailly SD, Grenier R, Huard J. Attenuation of mild hyperandrogenic activity in postpubertal acne by a triphasic oral contraceptive containing low doses of ethinyl estradiol and d,l.-norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:8-14.
17. Leyden JJ. Therapy for acne vulgaris. *New Engl J Med* 1997;336:1156-62.
18. Lonnerdal B, Forsum E, Hambraeus L. Effect of oral contraceptives on composition and volume of breast milk. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 816-824.
19. Lucky AW. Endocrine aspects of acne. *Pediatric Clinics of North America* 1983; 30:495-9.
20. Mishell DR. Jr. Correcting Misconceptions About Oral Contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* and Ethinyl Estradiol. *J Reprod Med.* 1983; 28(1), Suppl.:53-56.
21. Mishell DR. Oral Contraception - Past, Present, and Future Perspectives. *Int J Fertil* 1991; 6:7-18.
22. Nilsson S, Nygren KG, Johansson EDB: Ethinyl estradiol in human milk and plasma after oral administration. *Contraception* 1978; 17(2): 131-139.
23. Nilsson S, Nygren KG, Johansson EDB. d-Norgestrel concentrations in maternal plasma, milk and child plasma during administration of oral contraceptives to nursing women. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129(2): 178-184.
24. Oral Contraceptives, 1994. A Report by the Special Advisory Committee on Reproductive Physiology to the Drugs Directorate, Health Protection Branch, Health Canada.
25. Palatsi R, Hirvensalo E, Liukko P, Malmiharju T, Mattila I, Rithloma P, et al. Serum total and unbound testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) in female acne patients treated with two different oral contraceptives. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1984;64:517-23.
26. Rothe MJ, Grant-Kels JM. Acne: update on therapeutic choices. *Consultant* 1999; 9:1061-80.
27. Sarteretto JM, Recio JCO. Clinical Evaluation of a Low Dosage Estrogen-Progesterone Association (100 µg of d-norgestrel and 20 µg ethinyl [sic] estradiol). *Clinicae Therapeutica* 1974;3:399-404. (TRANSLATION).

28. Spona J, Feichtinger W, Kindermann Ch, Wunsch C, Brill K. Inhibition of Ovulation by an Oral Contraceptive containing 100 µg Levonorgestrel in combination with 20 µg Ethinylestradiol. *Contraception* 1996; 54:299-304.
29. Stolley PD, Tonascia JA, Tockman MS, et al. Thrombosis with Low-estrogen Oral Contraceptives. *An J Epidemiol* 1975;102:197-208.
30. Thorneycroft IH, Stanczyk FZ, Bradshaw KD, Ballagh SA, Nichols M, Weber ME. Effect of low-dose oral contraceptives on androgenic markers and acne. *Contraception* 1999;60:255-62.
31. Toddywalla VS, Mehta S, Virkar KD, Saxena BN. Release of 19-nor-testosterone type of contraceptive steroids through different drug delivery systems into serum and breast milk of lactating women. *Contraception* 1980; 21(3): 217-223.
32. Toxicity of Oral Contraceptives. *Br Med J.* 1967; 1:38.
33. Wynn V, Adams PW, Godsland I, et al. Comparison of Effects of Different Combined Oral-Contraceptive Formulations on Carbohydrate and Lipid Metabolism. *Lancet* 1979;i:1045-1049.
34. Alesse® (comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol). Numéro de contrôle 219900, Monographie de produit, Pfizer Canada inc. Date de révision : le 03 décembre 2018

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS À L'UTILISATRICE

AUDRINA™ 21 et AUDRINA™ 28 Comprimés renfermant 100 mcg de lévonorgestrel et 20 mcg d'éthinylœstradiol

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation d'AUDRINA pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommatrices. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AUDRINA. 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.
- Pour traiter l'acné d'intensité modérée chez les femmes de 14 ans ou plus qui peuvent prendre des contraceptifs oraux, qui désirent une mesure contraceptive et qui ont déjà eu leurs premières règles.

Les effets de ce médicament :

AUDRINA est une pilule anticonceptionnelle (contraceptif oral, anovulant) qui contient deux hormones sexuelles féminines (le lévonorgestrel et l'éthinylœstradiol). On a démontré que ce produit est très efficace pour prévenir la grossesse, lorsqu'il est pris selon les directives du médecin. La grossesse comporte toujours plus de risques que le fait de prendre des contraceptifs oraux, sauf chez les fumeuses âgées de plus de 35 ans.

Les contraceptifs oraux agissent en inhibant la libération mensuelle d'un ou de plusieurs ovules par les ovaires. Certaines études ont révélé des modifications de l'endomètre (revêtement de l'utérus) et du mucus produit par le col utérin (ouverture de l'utérus) lors de l'utilisation de contraceptifs oraux.

Efficacité des contraceptifs oraux

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

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

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

Le risque de grossesse augmente si le contraceptif oral est utilisé incorrectement.

Autres moyens de prévenir la grossesse

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

Le tableau suivant donne le taux de grossesse observé pour

différentes méthodes de contraception, y compris l'absence de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviennent enceintes en un an.

Taux de grossesse par 100 femmes par année :

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

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

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

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

La pilule anticonceptionnelle ne convient pas à toutes les femmes. Des effets secondaires graves peuvent survenir chez un petit nombre d'entre elles. Votre médecin sera en mesure de vous dire s'il y a des risques dans votre cas. Si vous consultez un autre médecin, dites-lui que vous prenez un contraceptif oral en précisant qu'il s'agit de AUDRINA. La prise de contraceptifs oraux doit toujours se faire sous surveillance médicale.

Ne prenez pas AUDRINA si vous avez actuellement, ou avez eu dans le passé, l'une des affections suivantes :

- crise cardiaque, douleur à la poitrine (angine) ou accident vasculaire cérébral;
- caillots de sang dans les jambes (thrombophlébite), les poumons (embolie pulmonaire), les yeux ou ailleurs;
- troubles de la coagulation sanguine héréditaires ou acquis;
- cancer du sein ou des organes génitaux, confirmé ou présumé, ou certains cancers œstrogénodépendants;
- pertes sanguines vaginales inexplicables (jusqu'à ce que votre médecin pose un diagnostic); perte partielle ou totale de la vue, ou d'autres troubles de la vision causés par une maladie vasculaire;
- maladie du foie ou tumeur du foie bénigne ou maligne;
- jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux) ou

- maladie du foie encore active;
- valvulopathie ou trouble du rythme cardiaque qui pourraient être associés à la formation de caillots;
- diabète ayant des répercussions sur votre circulation;
- migraines accompagnées de symptômes neurologiques, et notamment d'aura (trouble visuel ou sensoriel);
- hypertension non maîtrisée;
- hypersensibilité (allergie) à l'un des composants d'AUDRINA (comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol) (voir *Ingrédients non médicinaux*);
- grossesse confirmée ou présumée. Ne prenez pas de contraceptifs oraux si vous croyez être enceinte. Ils n'empêcheront pas la grossesse de se poursuivre. Aucune donnée ne prouve toutefois que les contraceptifs oraux peuvent causer du tort à l'enfant à naître s'ils sont pris par inadvertance en début de grossesse;
- pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère. La pancréatite est une inflammation du pancréas qui se manifeste par une douleur abdominale. L'hypertriglycéridémie sévère correspond à un taux très élevé de triglycérides dans le sang pouvant ne comporter aucun symptôme;
- hépatite C pour laquelle vous recevez un traitement anti-VHC (virus de l'hépatite C) composé d'une association d'ombitasvir, de paritaprévir, de ritonavir et de dasabuvir, avec ou sans ribavirine.

Les ingrédients médicinaux :

Lévonorgestrel et éthinylœstradiol

Les ingrédients non médicinaux:

Chaque comprimé actif contient du lactose monohydraté, de la cellulose microcristalline, de la croscarmellose sodique, de la povidone, du stéarate de magnésium et du dioxyde de silicium colloïdal.

Chaque comprimé inactif (dans AUDRINA Tablets 28) contient:

- Cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silicium colloïdal, jaune FD&C N° 6, lactose monohydrate, oxyde de fer jaune, povidone, rouge FD&C N° 40 et stéarate de magnésium

La présentation :

Les comprimés AUDRINA (lévonorgestrel et éthinylœstradiol) peuvent être pris selon un régime de 21 jours (AUDRINA 21) ou de 28 jours (AUDRINA 28).

AUDRINA 21 : Chaque emballage contient 21 comprimés blancs renfermant chacun 100 mcg de lévonorgestrel et 20 mcg d'éthinylœstradiol.

AUDRINA 28 : Chaque plaquette alvéolée contient 21 comprimés blancs et 7 comprimés oranges. Chaque comprimé rose renferme 100 mcg de lévonorgestrel et 20 mcg d'éthinylœstradiol. Les comprimés oranges sont inactifs (ils ne contiennent aucune hormone).

Les comprimés AUDRINA, ronds et biconvexes, portent l'inscription « LE » sur une face pour les comprimés blancs et portent l'inscription « PL » sur une face pour les comprimés blancs.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme augmente le risque d'effets indésirables cardiovasculaires graves. Le risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux âgées de plus de 35 ans. Les femmes qui utilisent un contraceptif oral ne devraient pas fumer.

Les contraceptifs oraux NE PROTÈGENT PAS contre les infections transmises sexuellement (ITS), y compris l'infection à VIH et le sida.

Pour se prémunir contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane EN MÊME TEMPS qu'un contraceptif oral.

Il y a d'autres facteurs que le médecin voudra suivre de près ou qui pourraient l'amener à vous recommander une méthode contraceptive autre que les contraceptifs oraux.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de commencer à prendre AUDRINA si l'une des situations suivantes s'applique à votre cas :

- Seins
 - antécédents familiaux très marqués de cancer du sein,
 - anomalies touchant le sein telles que douleur, écoulement mamelonnaire, induration ou masse. Dans certaines circonstances, il peut y avoir des avantages à prendre des contraceptifs oraux et dans d'autres, il peut y avoir des effets indésirables.
- Diabète
- Hypertension
- Taux anormal de lipides dans le sang (cholestérol ou triglycérides élevés)
- Tabagisme
- Maladie cardiaque ou rénale
- Épilepsie/crises convulsives
- Antécédents de dépression
- Fibromes utérins
- Affection de la vésicule biliaire ou du pancréas
- Antécédents de maladie du foie ou de jaunisse
- Antécédents familiaux de caillots de sang, de crises cardiaques ou d'accidents vasculaires cérébraux
- Grossesse possible ou allaitement
- Lupus érythémateux disséminé
- Maladie inflammatoire de l'intestin telle que la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse
- Syndrome hémolytique et urémique
- Drépanocytose
- Trouble touchant les valves cardiaques ou rythme cardiaque irrégulier
- Port de lentilles cornéennes
- Hépatite C

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

Si vous devez subir un prélèvement sanguin aux fins d'analyses de laboratoire, veuillez en aviser votre médecin, étant donné que les contraceptifs hormonaux peuvent modifier les résultats de certaines analyses sanguines.

Veillez également aviser votre médecin si vous devez subir une intervention chirurgicale **MAJEURE**, ou si vous avez récemment accouché ou subi un avortement au cours du second trimestre de la grossesse. Vous devriez discuter avec lui de la possibilité d'interrompre la prise d'AUDRINA quatre semaines avant l'intervention chirurgicale ainsi que pendant un certain temps après l'intervention ou pendant la période d'alitement qui suit.

AUDRINA ne doit être utilisé que sous la surveillance d'un médecin, qui devra prévoir des suivis réguliers afin de déceler tout effet secondaire. Durant ces visites, votre médecin pourrait vérifier votre tension artérielle et effectuer un examen des seins, un examen abdominal et un examen pelvien, y compris un test de Papanicolaou. Consultez votre médecin dans les trois mois suivant l'examen initial, puis au moins une fois l'an par la suite.

Ne prenez AUDRINA que sur les conseils de votre médecin et suivez attentivement toutes ses directives. Vous devez suivre les instructions à la lettre, sinon vous pourriez devenir enceinte. Si vous et votre médecin décidez que, pour vous, les avantages d'AUDRINA l'emportent sur les risques, vous devriez savoir ce qui suit.

RISQUES ASSOCIÉS À L'UTILISATION DE CONTRACEPTIFS ORAUX

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

L'incidence des caillots de sang est plus élevée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Les caillots de sang constituent l'effet secondaire grave le plus courant des contraceptifs oraux. Le risque de formation de caillots est particulièrement élevé au cours de la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal. Ils peuvent se produire dans plusieurs parties du corps.

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

- Douleur vive à la poitrine, crachats sanglants, essoufflement soudain. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans les poumons.
- Douleur ou enflure au mollet. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans la jambe.
- Douleur thoracique en étai ou serrement. Ce symptôme pourrait indiquer une crise cardiaque.
- Mal de tête sévère 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 pourraient indiquer un accident vasculaire cérébral.

- Perte soudaine de la vue, partielle ou complète. Ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans l'œil.

N'importe laquelle de ces manifestations peut entraîner la mort ou l'invalidité. Des caillots peuvent également se former, bien que rarement, dans les vaisseaux sanguins de l'œil, ce qui peut provoquer la cécité ou une dégradation

de la vue, ou encore dans un vaisseau sanguin qui alimente un bras ou une jambe, ce qui peut causer des lésions et même entraîner la perte de ce membre.

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

2. Cancer du sein

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

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

DEMANDEZ À VOTRE MÉDECIN COMMENT PRATIQUER L'AUTO-EXAMEN DES SEINS ET FAITES CET EXAMEN RÉGULIÈREMENT.

1. Cancer du col de l'utérus

Bien que certaines études aient révélé une fréquence plus élevée du cancer du col utérin chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux, cette observation pourrait être liée à des facteurs autres que l'utilisation de contraceptifs oraux. Toutefois, il n'existe pas suffisamment de preuves pour exclure la possibilité que les contraceptifs oraux puissent causer ce type de cancer.

On croit que l'infection chronique par le virus du

papillome humain (VPH) est le plus important facteur de risque de cancer du col de l'utérus. Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux combinés depuis longtemps pourraient être légèrement plus susceptibles d'être atteintes de ce type de cancer. Cependant, cela ne serait pas nécessairement imputable à la prise de contraceptifs oraux, mais plutôt à d'autres facteurs, notamment au comportement sexuel.

2. Tumeurs du foie

L'utilisation de courte et de longue durée des contraceptifs oraux a été liée à la formation de tumeurs du foie ou de lésions hépatocellulaires (p. ex. hépatite, dysfonctionnement hépatique). Ces tumeurs ou ces lésions sont extrêmement rares.

Consultez immédiatement votre médecin si vous présentez des nausées ou des vomissements ou si vous ressentez une douleur sévère ou une masse dans votre abdomen.

3. Maladie vésiculaire

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

4. Utilisation pendant la grossesse

La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptifs oraux. Ils n'empêcheront pas la grossesse de se poursuivre. Toutefois, rien n'indique que les contraceptifs oraux ont des effets néfastes sur le fœtus. Avant de prendre tout médicament pendant la grossesse, vous devriez consulter votre médecin pour savoir si son utilisation comporte des risques pour l'enfant à naître.

5. Utilisation après un accouchement, une fausse couche ou un avortement

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

6. Grossesse après avoir cessé de prendre AUDRINA

Vous serez menstruée lorsque vous cesserez de prendre AUDRINA. Vous devriez retarder la grossesse jusqu'à la prochaine menstruation, quatre à six semaines plus tard. De cette façon, il est plus facile de déterminer à quelle date la grossesse a commencé. Demandez conseil à votre médecin sur les autres méthodes de contraception que vous pourriez utiliser pendant cette période.

7. Utilisation pendant l'allaitement

Si vous allaitez, consultez votre médecin avant de commencer à prendre un contraceptif oral. On sait que les hormones contenues dans les contraceptifs oraux se retrouvent dans le lait maternel. On a signalé des

réactions indésirables chez le nourrisson, dont le jaunissement de la peau (jaunisse) et la distension mammaire. Vous devriez utiliser un autre moyen de contraception. L'utilisation d'un contraceptif oral n'est généralement pas recommandée chez la mère qui allaite, et ce, tant que le nourrisson n'a pas été sevré.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent interagir avec les contraceptifs oraux et réduire leur efficacité à prévenir les grossesses ou occasionner des saignements. Il se peut que vous deviez utiliser une méthode contraceptive non hormonale si vous prenez des médicaments qui réduisent l'efficacité des contraceptifs oraux.

Médicaments susceptibles d'interagir avec AUDRINA :

- les antiépileptiques tels que les barbituriques (comme le phénobarbital), la phénytoïne, la primidone, le topiramate et la carbamazépine;
- certains médicaments utilisés pour le traitement de la tuberculose (comme la rifampicine et la rifabutine);
- certains médicaments contre l'infection à VIH ou le sida, tels que le ritonavir;
- les plantes médicinales comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*);
- les antibiotiques (comme les pénicillines et les tétracyclines) utilisés contre les maladies infectieuses;
- la cyclosporine;
- les antifongiques (la griséofulvine);
- les hypocholestérolémifiants (p. ex. le clofibrate);
- les antihypertenseurs (contre l'hypertension);
- les antidiabétiques et l'insuline (pour le diabète);
- la prednisonne;
- les sédatifs et les hypnotiques (p. ex. les benzodiazépines, les barbituriques, l'hydrate de chloral, le glutéthimide et le méprobamate);
- les antidépresseurs (p. ex. la clomipramine);
- d'autres médicaments tels que la phénylbutazone, les analgésiques, le modafinil, la troléandomycine, la vitamine E et la vitamine B₁₂;
- les médicaments contre le virus de l'hépatite C (VHC) comme
- l'ombitasvir, le paritaprèvir, le ritonavir et le dasabuvir, avec ou sans la ribavirine.

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments ou des plantes médicinales, qu'ils vous aient été prescrits ou non, veuillez en informer votre médecin et votre pharmacien. Vous devez aussi informer tout autre médecin ou dentiste qui vous prescrit un médicament (ou le pharmacien qui vous le remet) que vous utilisez AUDRINA. Ils vous diront si vous devez utiliser un moyen de contraception d'appoint et, le cas échéant, pendant combien de temps.

Cette liste de médicaments susceptibles d'interagir avec AUDRINA n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin pour en savoir plus sur les interactions médicamenteuses.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

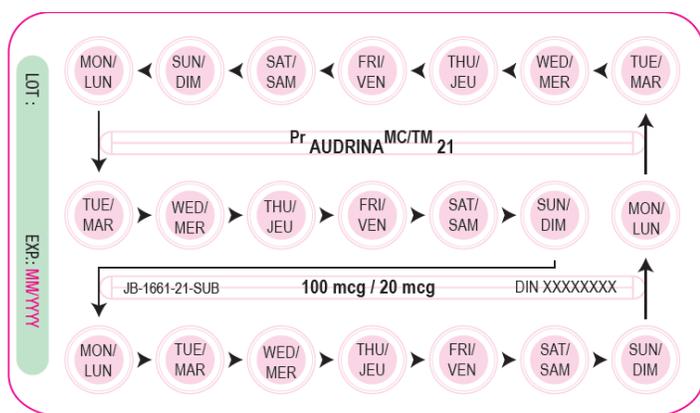
COMMENT UTILISER AUDRINA

1. LISEZ CES INSTRUCTIONS

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

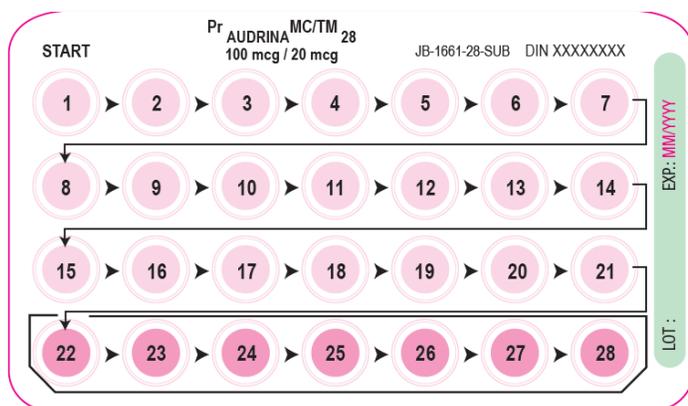
2. VÉRIFIEZ SI VOTRE DISTRIBUTEUR contient 21 ou 28 comprimés.

- Distributeur de 21 comprimés : 21 comprimés actifs (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines, et aucun comprimé à prendre pendant une semaine.



ou

- Distributeur de 28 comprimés : 21 comprimés actifs (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et 7 comprimés « de rappel » (sans hormones) à prendre chaque jour pendant une semaine.



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

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

5. **BEAUCOUP DE FEMMES ONT DE LÉGERS SAIGNEMENTS OU DES NAUSÉES AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS.** Si vous avez mal au cœur, n'arrêtez pas de prendre AUDRINA; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. Si votre état ne s'améliore pas, consultez votre médecin ou passez à votre clinique.

6. **L'OUBLI DE COMPRIMÉS PEUT ÉGALEMENT CAUSER DE LÉGÈRES PERTES DE SANG,** même si vous prenez plus tard les comprimés omis. Vous pourriez avoir mal au cœur les jours où vous prenez deux comprimés pour compenser un oubli.

7. **SI VOUS NÉGLIGEZ DE PRENDRE VOS COMPRIMÉS, À QUELQUE MOMENT QUE CE SOIT, VOUS POURRIEZ DEVENIR ENCEINTE. VOUS COUREZ LE PLUS GRAND RISQUE DE DEVENIR ENCEINTE :**

- lorsque vous commencez avec du retard un distributeur, ou
- lorsque vous négligez de prendre des comprimés au début ou à la toute fin du distributeur.

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

- UNE MÉTHODE DE CONTRACEPTION AUXILIAIRE (comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée), par mesure de précaution en cas d'oubli, et
- UN AUTRE DISTRIBUTEUR PLEIN.

9. **SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU DE LA DIARRHÉE OU QUE VOUS PRENEZ CERTAINS MÉDICAMENTS,** notamment des antibiotiques, votre contraceptif oral sera peut-être moins efficace. 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 vous rendre à votre clinique.

10. **SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UN COMPRIMÉ DEUX MOIS DE SUITE,** discutez avec votre médecin ou avec le personnel de votre clinique des moyens qui pourraient vous aider à y penser ou de la possibilité d'opter pour une autre méthode de contraception.

11. **SI VOUS AVEZ D'AUTRES QUESTIONS, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.**

QUAND COMMENCER LE PREMIER DISTRIBUTEUR DE COMPRIMÉS

LISEZ CES INSTRUCTIONS

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

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

A. CONTRACEPTIF COMBINÉ - RÉGIME DE 21 JOURS

Avec ce type de contraceptif, vous prenez des comprimés pendant 21 jours et vous n'en prenez pas pendant 7 jours. Vous ne devez pas passer plus de sept jours de suite sans prendre de comprimés.

1. LE PREMIER JOUR DE VOS MENSTRUATIONS (SAIGNEMENT) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE. Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre les comprimés le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de vos menstruations. Si vos menstruations commencent un dimanche, commencez à prendre vos comprimés ce jour-là. Si la prise des comprimés AUDRINA est commencée après le premier jour du premier cycle menstruel ou en postpartum, la fiabilité contraceptive d'AUDRINA n'est assurée qu'après la prise des 7 premiers comprimés actifs durant 7 jours consécutifs. Les méthodes de contraception non hormonales (comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) devraient être utilisées au cours des 7 premiers jours de la prise des comprimés.

2. Prenez un comprimé à peu près à la même heure tous les jours pendant 21 jours; ENSUITE, NE PRENEZ PAS DE COMPRIMÉS PENDANT 7 JOURS. Commencez un nouveau distributeur le huitième jour. Vous serez probablement menstruée pendant les 7 jours où vous ne prenez pas de comprimés. Cette menstruation peut être plus légère et de plus courte durée que vos menstruations habituelles.

DEUX FAÇONS DE SE RAPPELER DANS QUEL ORDRE ON DOIT PRENDRE LES COMPRIMÉS

1. Suivez les jours de la semaine (tel qu'indiqué sous les comprimés).
2. Finissez toujours de prendre les comprimés roses avant de vous rendre à la semaine où vous ne prenez pas de comprimés.

B. CONTRACEPTIF COMBINÉ - RÉGIME DE 28 JOURS

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

1. **LE PREMIER JOUR DE VOS MENSTRUATIONS (SAIGNEMENT) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre les comprimés le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de vos menstruations. Si vos menstruations commencent un dimanche, commencez à prendre vos comprimés ce jour-là. Si la prise des comprimés AUDRINA est commencée après le premier jour du

premier cycle menstruel ou en postpartum, la fiabilité contraceptive d'AUDRINA n'est assurée qu'après la prise des 7 premiers comprimés actifs durant 7 jours consécutifs. Les méthodes de contraception non hormonales (comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) devraient être utilisées au cours des 7 premiers jours de la prise des comprimés.

2. Prenez un comprimé à peu près à la même heure tous les jours pendant 28 jours. Commencez un nouveau distributeur le jour suivant en **PRENANT SOIN DE NE PAS SAUTER DE JOURS**. Vos menstruations devraient survenir au cours des 7 derniers jours d'utilisation de ce distributeur.

DEUX FAÇONS DE SE RAPPELER DANS QUEL ORDRE ON DOIT PRENDRE LES COMPRIMÉS

1. Suivez les jours de la semaine (tel qu'indiqué sous les comprimés).
2. Finissez toujours de prendre les comprimés blancs avant de prendre les comprimés oranges numérotés.

QUE FAIRE DURANT LE MOIS

1. **PRENEZ UN COMPRIMÉ À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE TOUS LES JOURS JUSQU'À CE QUE LE DISTRIBUTEUR SOIT VIDE.**
2. Essayez d'associer la prise de vos comprimés avec une activité régulière comme un repas ou le coucher.
3. Ne sautez pas de comprimés même si vous avez des saignements entre les menstruations ou des nausées.
4. Ne sautez pas de comprimés même si vous n'avez pas de relations sexuelles souvent.
5. **LORSQUE VOUS AVEZ TERMINÉ UN DISTRIBUTEUR DE**
 - 21 COMPRIMÉS
ATTENDEZ SEPT JOURS avant d'en commencer un autre. Vous aurez vos menstruations durant cette semaine- là.
 - 28 COMPRIMÉS
Commencez le nouveau distributeur **LE JOUR SUIVANT**. Prenez un comprimé tous les jours. Ne laissez pas passer une journée entre les deux distributeurs.

Surdose :

Les symptômes d'une surdose peuvent comprendre : nausées, vomissements, douleur aux seins, étourdissements, douleur abdominale, somnolence et fatigue. Une hémorragie de retrait peut survenir chez la femme.

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous prenez soin, avez pris trop d'AUDRINA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI

Les contraceptifs oraux perdent leur efficacité si vous sautez des

doses. Le tableau suivant indique la marche à suivre si vous oubliez un ou plusieurs comprimés. Faites correspondre le nombre de comprimés omis et le moment où vous commencez à prendre les comprimés, pour le type de distributeur que vous avez (21 ou 28 pilules).

CYCLE DÉBUTANT UN DIMANCHE	CYCLE DÉBUTANT UN AUTRE JOUR QU'UN DIMANCHE
Oubli d'un comprimé	Oubli d'un comprimé
Prenez-le aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux 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 deux comprimés le même jour.
Oubli de deux comprimés de suite	Oubli de deux comprimés de suite
Deux premières semaines 1. Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli, et deux comprimés le jour suivant. 2. Ensuite, prenez un comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli.	Deux premières semaines 1. Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli, et deux comprimés le jour suivant. 2. Ensuite, prenez un comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli.
Troisième semaine 1. Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.	Troisième semaine 1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.
	Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, contactez votre médecin ou votre clinique.

Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, contactez votre médecin ou votre clinique.	
Oubli de trois comprimés de suite ou plus	Oubli de trois comprimés de suite ou plus

N'importe quand au cours du cycle 1. Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez le reste du distributeur de manière sécuritaire et commencez-en un nouveau le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.	N'importe quand au cours du cycle 1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.
Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, contactez votre médecin ou votre clinique.	Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, contactez votre médecin ou votre clinique.

REMARQUE : DISTRIBUTEUR DE 28 JOURS : S'il vous arrive d'oublier l'un des sept comprimés inactifs (sans hormones, servant simplement à vous faire garder l'habitude de prendre vos comprimés) au cours de la quatrième semaine, vous n'avez qu'à jeter de manière sécuritaire le comprimé oublié. Puis, continuez à prendre un comprimé chaque 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 de contraception auxiliaire non hormonale (comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée), par mesure de précaution en cas d'oubli, et
- un autre distributeur 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 vous aider à y penser, ou de la possibilité d'opter pour une autre méthode de contraception.

Avantages non contraceptifs des contraceptifs oraux :

On a signalé plusieurs bienfaits pour la santé liés à l'utilisation des contraceptifs oraux.

Les contraceptifs oraux combinés (œstroprogestatifs) réduisent l'incidence du cancer de l'utérus et des ovaires.

- Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité de lésions bénignes (non cancéreuses) du sein et de kystes ovariens.
- Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive (causée par une carence en fer).
- L'utilisation des contraceptifs oraux peut réduire

l'intensité des douleurs menstruelles et du syndrome prémenstruel (SPM).

- L'utilisation des contraceptifs oraux peut réduire la gravité de l'acné, de l'hirsutisme (croissance excessive des poils) et d'autres affections liées aux hormones masculines.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux peuvent ressentir des effets secondaires incommodes, mais ces effets sont temporaires et ne constituent en rien une menace pour la santé.

Il peut s'agir d'une sensibilité des seins, de nausées et de vomissements. Certaines utilisatrices peuvent perdre du poids, d'autres en gagner. Beaucoup de ces effets secondaires ont été observés avec les contraceptifs oraux combinés à forte teneur hormonale. Ils sont maintenant moins fréquents avec les contraceptifs oraux à faible teneur hormonale prescrits de nos jours.

On peut également observer des pertes de sang ou tachetures inattendues et des modifications du cycle menstruel habituel, mais ces effets secondaires disparaissent habituellement après les premiers cycles. Ils ne constituent pas une indication qu'il faut cesser de prendre le contraceptif oral. À moins de complications plus graves, la décision de cesser de prendre des contraceptifs oraux ou de changer de marque ne devrait être prise qu'après trois mois consécutifs d'utilisation. Certaines utilisatrices font de l'hypertension, ce qui peut les obliger à cesser d'utiliser les contraceptifs oraux.

Parmi les autres effets secondaires figurent

- croissance de fibromes utérins préexistants;
- augmentation ou diminution de la croissance des poils, de la libido ou de l'appétit;
- pigmentation de la peau;
- maux de tête;
- résultats anormaux d'analyse du foie, nausées, vomissements, douleur sévère ou masse dans l'abdomen;
- éruptions cutanées;
- infections vaginales.

Dans de rares cas, on doit changer l'ordonnance des lentilles cornéennes ou cesser d'en porter.

Les menstruations peuvent être retardées une fois que l'utilisatrice cesse de prendre des contraceptifs oraux. Rien n'indique que l'utilisation de contraceptifs oraux réduit la fécondité. Comme il est mentionné précédemment, il est sage de retarder la grossesse jusqu'à ce qu'il se soit produit une menstruation après l'arrêt des contraceptifs oraux.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement dans les cas sévères	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Douleur vive à la poitrine, crachats sanglants, essoufflement soudain			√
	Douleur ou enflure aux jambes			√
	Douleur thoracique en étouffement ou serrement			√
	Mal de tête sévère 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			√
	Perte soudaine de la vue, partielle ou complète			√
	Résultats anormaux d'analyse du foie ou nausées, vomissements ou douleur sévère ou masse à l'abdomen		√	
	Humeur triste persistante			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement dans les cas sévères	Dans tous les cas	
Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			√
Enflure inhabituelle des membres		√	
Masse dans les seins		√	
Saignement vaginal inattendu (anormal)		√	

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Une fois entamées, les plaquettes d'AUDRINA 21 et d'AUDRINA 28 doivent être protégées de la lumière au moyen de l'étui protecteur fourni. Garder hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

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

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

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

- Vous trouverez la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé qui comprend ces Renseignements pour le patient sur le médicament en visitant le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ou en appelant au 1-866-399-9091.

Ce feuillet a été préparé par :

JAMP Pharma Corporation

1310, rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Dernière préparation : le 20 octobre 2022

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Pour en savoir plus au sujet d'AUDRINA:

- Consultez votre professionnel de la santé.