Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrYAZ® PLUS

Comprimés de drospirénone, d'éthinylestradiol et de lévoméfolate calcique et comprimés de lévoméfolate calcique

Drospirénone à 3 mg, éthinylestradiol à 0,02 mg et lévoméfolate calcique à 0,451 mg, et lévoméfolate calcique à 0,451 mg

Contraceptif oral

Traitement de l'acné

Bayer Inc.
2920 Matheson Blvd East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6
www.bayer.ca
Numéro de contrôle : 290094

Date d'approbation :
2025-07-08

© 2025, Bayer Inc.
® MC voir www.bayer.ca/tm-mc

Modifications importantes apportées récemment à la monographie
Sans objet

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Table des matières **2**
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé **3**
1 Indications **3**
1.1 Pédiatrie 3
1.2 Gériatrie 3
2 Contre-indications **3**
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes **4**
4 Posologie et administration **4**
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 4
4.4 Administration 4
4.5 Dose oubliée 6
5 Surdose **7**
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement **8**
7 Mises en garde et précautions **9**
7.1 Populations particulières 17
7.1.1 Grossesse 17
7.1.2 Allaitement 17
7.1.3 Enfants et adolescents (< 18 ans) 18
7.1.4 Personnes âgées 18
8 Effets indésirables **18**
8.1 Aperçu des effets indésirables 18
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 20
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 22
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 23
9 Interactions médicamenteuses **24**
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 24
9.3 Interactions médicament-comportement 24
9.4 Interactions médicament-médicament 24
9.5 Interactions médicament-aliment 30
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 30
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 30
10 Pharmacologie clinique **31**
10.1 Mode d'action 31
10.2 Pharmacodynamie 32
10.3 Pharmacocinétique 33
11 Conservation, stabilité et mise au rebut **36**
Partie 2 : Renseignements scientifiques **37**
13 Renseignements pharmaceutiques **37**
14 Études cliniques **39**
14.1 Études cliniques par indication 39
16 Toxicologie non clinique **51**
Renseignements destinés aux patient·e·s **56**

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

YAZ PLUS (comprimés de drospirénone, d'éthinylestradiol et de lévoméfolate calcique et comprimés de lévoméfolate calcique) est indiqué pour :

- la contraception
- le traitement de l'acné vulgaire modérée chez les femmes de 14 ans et plus chez qui il n'y a pas de contre-indications connues à la contraception orale, qui désirent utiliser une méthode de contraception et qui ont eu leurs premières règles
- l'amélioration du bilan en folates chez les femmes qui optent pour la contraception orale.

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de YAZ PLUS ont été établies chez les personnes de 18 ans et plus. YAZ PLUS n'est pas indiqué avant l'apparition des premières règles. Chez les adolescentes, la dose quotidienne maximale recommandée du supplément de folates est inférieure à celles chez les adultes (voir 7.1.3 Enfants et adolescents).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées : YAZ PLUS n'est pas indiqué après la ménopause. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour les personnes âgées.

2 Contre-indications

YAZ PLUS ne doit pas être utilisé chez les femmes :

- qui présentent ou ont déjà présenté une thrombophlébite ou des troubles thrombo-emboliques
- qui présentent ou ont déjà présenté des troubles vasculaires cérébraux
- qui présentent ou ont déjà présenté un infarctus du myocarde ou une coronaropathie
- qui présentent une cardiopathie valvulaire accompagnée de complications
- qui présentent ou ont déjà présenté un prodrome de thrombose (p. ex. accident ischémique transitoire, angine de poitrine)
- qui présentent un ou des facteurs de risque graves ou de multiples facteurs de risque de thrombose artérielle ou veineuse :
    - hypertension artérielle grave (tension artérielle systématiquement ≥ 160/100 mm Hg)
    - prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que mutation Leiden du facteur V et résistance à la protéine C activée, déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, hyperhomocystéinémie et anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique)
    - dyslipoprotéinémie grave
    - tabagisme chez une femme de plus de 35 ans
    - diabète avec atteinte vasculaire
    - chirurgie lourde associée à un risque élevé de thromboembolie postopératoire
    - immobilisation prolongée
- qui prennent en concomitance une association de médicaments contre le virus de l'hépatite C, soit l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir 7 Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique)

- qui présentent une hépatopathie évolutive ou qui présentent ou ont déjà présenté une tumeur hépatique bénigne ou maligne
- qui présentent un cancer du sein ou chez qui un cancer du sein est soupçonné
- qui présentent un cancer de l'endomètre ou chez qui une autre néoplasie œstrogénodépendante est présente ou soupçonnée
- qui présentent un saignement vaginal anormal de cause inconnue
- qui présentent un ictère d'origine stéroïdienne ou un ictère cholostatique ou qui ont déjà présenté un ictère gravidique
- qui présentent une lésion oculaire quelconque causée par une maladie vasculaire ophtalmique, telle que perte partielle ou totale de la vue ou anomalie des champs visuels
- qui sont enceintes ou qu'on soupçonne d'être enceintes
- qui présentent ou ont déjà présenté des migraines avec aura focale
- qui présentent ou ont déjà présenté une pancréatite associée à une hypertriglycéridémie grave
- qui présentent une insuffisance rénale
- qui présentent un dysfonctionnement hépatique
- qui présentent une insuffisance surrénale
- qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant; une liste complète figure à la rubrique 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge, surtout chez les femmes de plus de 35 ans, et avec le nombre de cigarettes fumées. C'est pourquoi les fumeuses de plus de 35 ans ne doivent pas utiliser de contraceptifs oraux combinés, y compris YAZ PLUS. Il faut conseiller aux femmes de ne pas fumer (voir 7 Appareil cardiovasculaire).
- Les contraceptifs hormonaux **NE CONFÈRENT AUCUNE PROTECTION** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/sida. Pour la protection contre les ITS, on recommande l'utilisation de condoms en latex ou en polyuréthanne **EN PLUS** du contraceptif hormonal.

4 Posologie et administration

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Prendre un comprimé par voie orale à la même heure chaque jour. Le taux d'échec peut augmenter si des comprimés sont oubliés ou pris incorrectement.

Il est recommandé de prendre les comprimés YAZ PLUS environ à la même heure chaque jour, sans égard aux repas et tel qu'indiqué sur l'emballage.

4.4 Administration

Acné

Le moment pour entreprendre un traitement de l'acné par YAZ PLUS est le même que pour entreprendre un traitement contraceptif (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Contraception).

Contraception

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur l'emballage, à peu près à la même heure chaque jour. La patiente peut commencer à prendre YAZ PLUS (comprimés de drospirénone, d'éthinylestradiol et de lévoméfolate calcique et comprimés de lévoméfolate calcique) le jour 1 du cycle menstruel (soit le premier jour de l'écoulement menstruel) ou le premier dimanche après le début des règles. Si les règles commencent un dimanche, la patiente doit prendre le premier comprimé le jour même. Quand une patiente commence à prendre YAZ PLUS, si elle prend le premier comprimé après le jour 1, il est préférable qu'elle utilise une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) pendant les sept premiers jours de la prise du contraceptif oral.

La patiente prend un comprimé rose contenant des hormones par jour pendant 24 jours, puis un comprimé orange pâle ne contenant pas d'hormones (contenant des folates) par jour pendant les quatre jours suivants. Un saignement de retrait survient habituellement deux ou trois jours après la prise du dernier comprimé rose contenant des hormones (soit pendant la prise des comprimés orange pâle ne contenant pas d'hormones [contenant des folates]).

Par la suite, la patiente entame chaque nouvelle plaquette YAZ PLUS le même jour de la semaine que la première plaquette. La patiente entame la plaquette suivante le lendemain de la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente, que le saignement de retrait ait cessé ou non.

Remarques particulières concernant l'administration

Passage d'un autre contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou timbre transdermique) à YAZ PLUS

La patiente doit commencer à prendre YAZ PLUS le jour où elle entamerait normalement la plaquette suivante du COC. Si la patiente utilisait jusque-là un anneau vaginal ou un timbre transdermique, elle doit commencer à prendre YAZ PLUS de préférence le jour où elle le retire, mais pas plus tard que le moment auquel elle aurait dû insérer un autre anneau ou appliquer un autre timbre.

Passage d'une méthode uniquement progestative (pilule minidosée, injection) ou d'un système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif à YAZ PLUS

La patiente peut passer de la pilule minidosée à YAZ PLUS n'importe quel jour du cycle. Les patientes qui reçoivent des injections de progestatifs doivent commencer à prendre YAZ PLUS le jour prévu de l'injection suivante. Les porteuses d'un SIU doivent commencer à prendre YAZ PLUS le jour où le SIU est retiré. Dans tous les cas, on doit aviser la patiente d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) pendant les sept premiers jours de la prise de YAZ PLUS.

Après un avortement au premier trimestre

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

Après un accouchement ou un avortement au second trimestre

Après avoir consulté son médecin, la patiente doit commencer à prendre YAZ PLUS du 21^{e} au 28^{e} jour après avoir accouché ou après un avortement survenu au second trimestre. Si elle commence plus tard, elle doit employer une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) pendant les sept premiers

jours d'utilisation de YAZ PLUS. Toutefois, si elle a déjà eu des relations sexuelles, il faut confirmer qu'elle n'est pas enceinte avant de lui prescrire YAZ PLUS ou lui dire d'attendre d'avoir ses prochaines règles pour commencer à le prendre. Lorsqu'on prescrit les comprimés dans le postpartum, il faut tenir compte du risque accru de maladie thromboembolique associé au postpartum (voir 7.1.2 Allaitement).

Saignements de retrait/saignements intermenstruels

Un saignement de retrait survient en général dans les trois jours suivant la prise du dernier comprimé rose contenant des hormones. En cas de microrragies ou de saignements intermenstruels pendant la prise de YAZ PLUS, la patiente doit continuer de prendre YAZ PLUS conformément aux directives et au schéma décrit ci-dessus. Il faut lui expliquer que de tels saignements sont généralement passagers et sans conséquence et lui recommander de voir son médecin s'ils persistent.

Bien qu'une patiente qui respecte les directives d'utilisation de YAZ PLUS soit peu susceptible de concevoir, en l'absence de saignement de retrait, il faut envisager la possibilité d'une grossesse. En cas de non-respect du schéma posologique (oubli d'un comprimé ou plus contenant des hormones ou retard dans le début de la prise des comprimés), la possibilité d'une grossesse doit être envisagée dès la première fois que la patiente saute ses règles, et un test de grossesse doit être effectué avant que la patiente recommence à prendre le médicament. Si une patiente qui a observé le schéma posologique saute deux cycles menstruels de suite, il faut écarter la possibilité d'une grossesse avant que la patiente recommence à prendre le contraceptif.

En cas de vomissements

Si des vomissements surviennent de trois à quatre heures après la prise d'un comprimé rose contenant des hormones, il se peut que le médicament ne soit pas complètement absorbé. Le cas échéant, la patiente doit suivre les conseils sur l'oubli de comprimés.

Supplémentation en folates

Les *Lignes directrices sur la nutrition pendant la grossesse à l'intention des professionnels de la santé* de Santé Canada et les *Directives cliniques* de La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) recommandent que les femmes en âge de procréation prennent au moins 0,4 mg (400 µg) par jour d'un supplément d'acide folique. La dose quotidienne maximale recommandée de folates sous forme de supplément vitaminique est de 800 µg chez les adolescentes de 14 à 18 ans et de 1000 µg chez les femmes de 19 ans et plus. Des doses supérieures doivent être administrées sous la surveillance d'un médecin. Il faut en outre envisager une supplémentation en vitamine B_{12}, à une dose correspondant à l'apport nutritionnel recommandé (ANR). Avant de prescrire YAZ PLUS, le médecin doit tenir compte des autres suppléments de folates que la femme prend, y compris ceux que contiennent les préparations de multivitamines. Il faut assurer le maintien de la supplémentation en folates si une femme cesse de prendre YAZ PLUS parce qu'elle est enceinte ou désire concevoir.

4.5 Dose oubliée

Il faut dire à la patiente de se servir du tableau ci-dessous si elle oublie un comprimé ou plus. Les directives sont données en fonction du nombre de comprimés oubliés et du moment du début de la prise des comprimés. Le risque de grossesse augmente avec chaque comprimé rose contenant des hormones oublié.

Tableau 1 – Oubli de comprimés roses contenant des hormones

Début le dimanche	Début un autre jour
Oubli d'un comprimé rose à un moment quelconque	
Prenez le comprimé oublié aussitôt que vous y pensez et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux comprimés le même jour.	
Oubli de deux comprimés roses de suite	
Deux premières semaines 1. Prenez deux comprimés le jour où vous réalisez votre oubli et deux comprimés le lendemain. 2. Prenez ensuite un comprimé par jour jusqu'à ce que vous finissiez la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés.	
Troisième et quatrième semaines 1. Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés. 4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. **Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre professionnel de la santé ou à la clinique.**	**Troisième et quatrième semaines** 1. Jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre le jour même. 2. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés. 3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. **Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre professionnel de la santé ou à la clinique.**
Oubli de trois comprimés roses de suite ou plus	
N'importe quand au cours du cycle 1. Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés. 4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. **Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre professionnel de la santé ou à la clinique.**	**N'importe quand au cours du cycle** 1. Jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre le jour même. 2. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés. 3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. **Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre professionnel de la santé ou à la clinique.**

Si la patiente oublie de prendre certains des comprimés orange pâle ne contenant pas d'hormones (contenant des folates) pendant la quatrième semaine, elle doit jeter le ou les comprimés oubliés en prenant les précautions voulues. Elle doit ensuite continuer à prendre 1 comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide. Elle n'a pas besoin d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire.

5 Surdose

Aucun cas de surdosage par YAZ PLUS (comprimés de drospirénone, d'éthinylestradiol et de lévoméfolate calcique et comprimés de lévoméfolate calcique) n'a été signalé. Le surdosage peut causer des nausées et des vomissements et, chez les femmes, un saignement de retrait. Il peut même y avoir un saignement de retrait chez les jeunes filles qui n'ont pas eu leurs premières règles si elles prennent accidentellement le produit médicinal. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique et fondé sur les connaissances de l'action pharmacologique des composants du médicament. La drospirénone est un

analogue de la spironolactone qui a des propriétés antiminéralocorticoïdes. En cas de surdosage, il faut surveiller les taux sériques de potassium et de sodium et rechercher les signes d'acidose métabolique. Il faut effectuer des tests hépatiques, surtout le dosage des transaminases, de deux à trois semaines après le surdosage.

Les folates peuvent masquer une carence en vitamine B_{12}.

Des doses de lévoméfolate calcique de 17 mg/jour (soit 37 fois plus élevées que la dose de lévoméfolate calcique de YAZ PLUS) ont été bien tolérées pendant un traitement à long terme de jusqu'à douze semaines.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 2 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique / teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
	Comprimé rose contenant des hormones	
Orale	Comprimés à 3 mg de drospirénone, 0,02 mg d'éthinylestradiol et 0,451 mg de lévoméfolate calcique	β-cyclodextrine, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose 5 cP, hypromellose 5 cP, lactose monohydraté, macrogol 6000, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et talc
	Comprimé orange pâle ne contenant pas d'hormones	
Orale	Comprimés à 0,451 mg de lévoméfolate calcique	cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose 5 cP, hypromellose 5 cP, lactose monohydraté, macrogol 6000, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et talc

Les comprimés YAZ PLUS sont offerts selon un schéma thérapeutique de 28 jours.

Une plaquette alvéolée contient 24 comprimés pelliculés ronds roses contenant des hormones et 4 comprimés pelliculés ronds orange pâle ne contenant pas d'hormones. Les 4 comprimés ne contenant pas d'hormones contiennent des folates (lévoméfolate calcique).

Un comprimé pelliculé rose contient 3 mg de drospirénone, 0,02 mg d'éthinylestradiol stabilisé par le betadex sous forme d'un clathrate (composé d'inclusion moléculaire) et 0,451 mg de lévoméfolate calcique. Le comprimé contenant des hormones est rond, convexe et porte d'un côté l'inscription en relief « Z+ » dans un hexagone régulier.

Le comprimé orange pâle ne contient pas d'hormones, mais contient 0,451 mg de lévoméfolate calcique. Le comprimé ne contenant pas d'hormones est rond, convexe et porte d'un côté l'inscription en relief « M+ » dans un hexagone régulier.

7 Mises en garde et précautions

Voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

Généralités

Interrompre la prise du médicament sur-le-champ si un des troubles ci-dessous survient.

A. **Troubles thromboemboliques ou cardiovasculaires** tels que thrombophlébite, embolie pulmonaire, troubles vasculaires cérébraux, ischémie myocardique, thrombose mésentérique et thrombose rétinienne.
B. **États qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire** (p. ex. immobilisation après un accident ou alitement au cours d'une maladie de longue durée). Une méthode de contraception non hormonale doit être utilisée jusqu'à la reprise des activités normales. Pour savoir quoi faire quand une femme qui prend un contraceptif oral doit subir une intervention chirurgicale, voir 7 Considérations périopératoires.
C. **Anomalies de la vue – perte partielle ou totale**
D. **Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques**
E. **Maux de tête intenses d'origine inconnue ou aggravation des migraines**
F. **Augmentation du nombre de crises d'épilepsie**

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

La prise d'un contraceptif hormonal combiné est associée à une hausse du risque de plusieurs troubles graves, dont infarctus du myocarde, thromboembolie, accident vasculaire cérébral (AVC), néoplasie hépatique et maladie de la vésicule biliaire; le risque de maladies graves et de décès est toutefois faible chez les femmes en bonne santé qui ne présentent pas de facteurs de risque sous-jacents. Le risque de maladies et de décès augmente considérablement en présence d'autres facteurs de risque comme l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité et le diabète. Les autres troubles médicaux qui ont été associés à des effets indésirables sur la circulation sont le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse), la drépanocytose, la valvulopathie et la fibrillation auriculaire.

On a signalé que les troubles suivants pouvaient survenir ou s'aggraver tant pendant la grossesse que pendant la prise d'un COC, bien qu'un lien direct avec les COC ne soit pas bien établi : ictère et/ou prurit liés à une cholestase, formation de calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpes gestationis et baisse de l'acuité auditive liée à l'otospongiose.

Les renseignements ci-dessous proviennent principalement d'études menées chez des femmes qui prenaient des COC contenant davantage d'œstrogènes et de progestatifs que ceux qui sont couramment utilisés de nos jours. L'effet de la prise prolongée de contraceptifs hormonaux combinés contenant moins d'œstrogènes et de progestatifs reste à déterminer.

YAZ PLUS contient 3 mg de drospirénone (DRSP), progestatif qui a une activité anti-minéralocorticoïde équivalente à celle de 25 mg de spironolactone, ce qui peut, entre autres, causer une hyperkaliémie chez les patientes à haut risque. YAZ PLUS ne doit pas être prescrit en présence de troubles qui prédisposent à l'hyperkaliémie (c.-à-d. insuffisance rénale, dysfonctionnement hépatique et insuffisance surrénale). Chez les femmes atteintes d'une maladie chronique qui prennent chaque jour un médicament qui peut élever le taux de potassium sérique, il faut mesurer le taux de potassium sérique au cours du premier cycle du traitement. Les médicaments qui peuvent élever le taux de potassium sérique sont les inhibiteurs de

l'ECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les diurétiques d'épargne potassique, l'héparine, les inhibiteurs de l'aldostérone et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Cancérogenèse et génotoxicité

Les tumeurs malignes peuvent menacer le pronostic vital et être mortelles.

Cancer du sein

Le cancer du sein est très légèrement plus souvent diagnostiqué chez les utilisatrices de COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre excédentaire de cas est faible par rapport au risque global de cancer du sein. Le rapport de causalité avec la prise d'un COC est inconnu.

Le vieillissement et les antécédents familiaux marqués sont les principaux facteurs de risque de cancer du sein. Les autres facteurs de risque établis comprennent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme tardive. Les femmes qui pourraient être plus exposées au cancer du sein avant la ménopause sont celles qui prennent un contraceptif oral depuis longtemps (plus de huit ans) ou qui ont commencé jeunes à prendre un contraceptif oral. Chez un petit nombre de femmes, la prise d'un contraceptif oral peut accélérer la progression d'un cancer du sein existant mais non diagnostiqué. Comme la hausse possible du risque lié à la prise de contraceptifs oraux est faible, il n'y a pas lieu pour le moment de modifier les habitudes de prescription.

Il faut apprendre aux femmes qui prennent un contraceptif oral comment pratiquer l'auto-examen des seins et leur dire de prévenir leur médecin si elles décèlent une masse. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé, car la prise de médicaments contenant des œstrogènes peut accélérer la progression du cancer du sein.

Cancer du col de l'utérus

Le plus important facteur de risque de cancer du col de l'utérus est l'infection persistante à papillomavirus (HPV). Selon certaines études épidémiologiques, la prise prolongée d'un COC pourrait augmenter encore davantage ce risque, mais la mesure dans laquelle cette constatation est attribuable à des facteurs de confusion, par exemple le dépistage du cancer du col de l'utérus et des comportements sexuels comme l'utilisation de méthodes de contraception dites de barrière, demeure controversée.

Carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire peut être associé aux contraceptifs oraux, le risque semblant augmenter avec la durée de leur utilisation. Toutefois, le risque attribuable (soit l'incidence excédentaire) de cancer du foie chez les utilisatrices de contraceptifs oraux est très faible. En cas d'intense douleur abdominale haute, d'augmentation du volume du foie ou de signe d'hémorragie intra-abdominale chez une femme qui prend un COC, il faut envisager la possibilité d'une tumeur hépatique.

Les données obtenues chez l'animal figurent à la rubrique 16 Toxicologie non clinique.

Appareil cardiovasculaire

Facteurs qui prédisposent à la coronaropathie

La cigarette augmente le risque d'effets secondaires cardiovasculaires graves et la mortalité. Le risque

augmente encore davantage avec la prise de contraceptifs oraux et le nombre de cigarettes fumées, surtout chez les femmes de plus de 35 ans. Des données convaincantes montrent que les fumeuses de plus de 35 ans ne devraient pas prendre de contraceptifs oraux. C'est pourquoi les fumeuses de plus de 35 ans ne doivent pas utiliser de contraceptifs oraux combinés, y compris YAZ PLUS.

Les autres facteurs qui exposent d'une manière indépendante les femmes à un risque élevé de maladie cardiovasculaire sont le diabète, l'hypertension et l'anomalie du bilan lipidique, ainsi que les antécédents familiaux de ces troubles. On ignore si la prise de contraceptifs oraux accroît ce risque.

Chez les non-fumeuses de tout âge qui sont peu exposées à la maladie cardiovasculaire, les bienfaits des contraceptifs oraux l'emportent sur les risques cardiovasculaires associés aux préparations à faible teneur hormonale. Par conséquent, les contraceptifs oraux peuvent être prescrits à ces femmes jusqu'à la ménopause.

Hypertension

Les patientes qui présentent une hypertension artérielle essentielle dont la tension artérielle est bien maîtrisée peuvent prendre un contraceptif hormonal, mais seulement sous surveillance étroite. Si une élévation marquée de la tension artérielle survient à un moment quelconque chez une patiente normotendue ou hypertendue, celle-ci doit cesser de prendre le médicament sur-le-champ. On a signalé une augmentation de la tension artérielle chez des femmes prenant un COC, surtout chez des femmes d'un certain âge ou qui prenaient depuis longtemps un COC.

Conduite et utilisation de machines

Les effets de YAZ PLUS sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine n'ont pas été étudiés.

Système endocrinien et métabolisme

Diabète

Les contraceptifs oraux à faible teneur hormonale actuels ont peu d'effet sur le métabolisme du glucose. On doit suivre de près les patientes diabétiques ou ayant des antécédents familiaux de diabète afin de déceler toute détérioration du métabolisme glucidique. Un contraceptif oral peut être prescrit aux patientes prédisposées au diabète, pourvu qu'elles puissent être suivies de près. Les jeunes patientes dont le diabète est récent, bien équilibré et non associé à une hypertension ou à d'autres signes de maladie vasculaire, comme des altérations du fond d'œil, doivent être examinées plus souvent si elles prennent un contraceptif oral.

Effets sur les lipides et autres effets métaboliques

Chez une petite proportion des femmes, les contraceptifs oraux ont des effets indésirables sur les taux de lipides. Les femmes qui présentent une dyslipidémie non maîtrisée doivent utiliser une méthode de contraception différente (voir aussi 2 Contre-indications). La hausse des taux plasmatiques de triglycérides peut entraîner une pancréatite et d'autres complications.

Appareil digestif

Selon les études épidémiologiques publiées, il se peut qu'il y ait un lien entre la prise d'un COC et la

survenue de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse, bien que ce lien ne soit pas bien établi.

Appareil génito-urinaire

Saignements vaginaux

En cas de saignements vaginaux irréguliers persistants, il faut faire une évaluation afin d'exclure la possibilité d'affection sous-jacente.

Fibromes

Les patientes qui présentent des fibromes (léiomyomes) doivent être surveillées de près. En cas d'augmentation soudaine du volume d'un fibrome, de douleur ou de sensibilité à la pression, elles doivent cesser de prendre le COC.

Système sanguin et lymphatique

Des études épidémiologiques suggèrent qu'il y a un lien entre la prise d'un COC et l'augmentation du risque de maladies thrombotiques ou thromboemboliques veineuses ou artérielles, telles qu'infarctus du myocarde, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, ainsi que d'accidents vasculaires cérébraux. Ces événements surviennent rarement.

La prise de tout COC accroît le risque de thromboembolie veineuse (TEV). La hausse du risque de TEV est maximale pendant la première année où une femme prend un COC ou recommence à prendre le même COC ou un autre (après avoir cessé pendant au moins quatre semaines). Les données d'une importante étude de cohortes prospective à trois volets laissent entendre que la hausse du risque est surtout présente au cours des trois premiers mois. La TEV menace le pronostic vital et est mortelle dans 1 à 2 % des cas.

Une importante étude de cohortes prospective à trois volets a montré qu'il y avait environ huit à dix cas de TEV pour 10 000 années-femmes chez les utilisatrices de contraceptifs oraux à faible teneur en œstrogène (< 50 µg d'éthinylestradiol). Selon les plus récentes données, il y aurait environ 4,4 cas de TEV pour 10 000 années-femmes chez les femmes qui ne prennent pas de COC et ne sont pas enceintes, et de 20 à 30 cas pour 10 000 années-femmes chez les femmes enceintes ou en postpartum.

Le risque global de TEV chez les utilisatrices de COC à faible teneur en œstrogène (< 50 µg d'éthinylestradiol) est de deux à trois fois plus élevé que chez les femmes qui ne prennent pas de COC et ne sont pas enceintes, et demeure inférieur au risque associé à la grossesse et à l'accouchement.

Plusieurs études épidémiologiques ont été menées pour comparer les COC contenant de la drospirénone aux autres COC pour ce qui est du risque de TEV. Deux études de cohortes prospectives ont révélé que le risque de TEV associé aux COC contenant de la drospirénone était comparable à celui associé aux autres COC, y compris les COC contenant du lévonorgestrel. Une étude cas-témoin et trois études de cohortes rétrospectives ont donné à penser que le risque de TEV associé aux COC contenant de la drospirénone était supérieur à celui associé aux COC contenant du lévonorgestrel. Selon deux autres études cas-témoins emboîtés, le risque de TEV idiopathique est deux et trois fois plus grand chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone que chez les utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel. Ces études rétrospectives ont donné à penser que le risque de TEV chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone pourrait être de 1,5 à 3 fois plus élevé. Les problèmes méthodologiques inhérents aux études épidémiologiques rendent l'interprétation de leurs résultats complexe. Toutefois, les prescripteurs doivent peser les bienfaits et les risques chez une patiente donnée à la lumière des études épidémiologiques

rétrospectives actuelles donnant à penser que le risque de TEV est plus grand avec les COC contenant de la drospirénone qu'avec les COC contenant du lévonorgestrel.

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

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

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

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

L'incidence de la thromboembolie artérielle (TEA) chez les utilisatrices de contraceptifs oraux à faible teneur en œstrogène (< 50 µg d'éthinylestradiol) est d'environ un à trois cas pour 10 000 années-femmes. Les événements thromboemboliques artériels sont notamment l'accident vasculaire cérébral, l'occlusion vasculaire et l'infarctus du myocarde. Les symptômes d'accident vasculaire cérébral sont notamment engourdissement soudain ou faiblesse soudaine du visage, d'un bras ou d'une jambe, surtout du même côté du corps; confusion soudaine ou trouble soudain de l'élocution ou de la compréhension; trouble de la vue uni- ou bilatéral soudain; trouble soudain de la démarche, étourdissements soudains ou perte soudaine de l'équilibre ou de la coordination; maux de tête soudains, graves ou prolongés sans cause connue et perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise d'épilepsie. Les autres signes d'occlusion vasculaire sont notamment douleur, enflure ou léger bleuissement des extrémités soudains et abdomen aigu.

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

Les événements thromboemboliques artériels menacent le pronostic vital et peuvent être mortels.

Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV) ou artérielle (TEA) ou d'accident vasculaire cérébral

Les autres facteurs de risque généraux de TEV ou de TEA comprennent les suivants, sans toutefois s'y limiter : vieillissement, obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m^2), antécédents personnels ou familiaux (si un membre de sa famille a présenté une TEV ou une TEA relativement tôt dans sa vie, la patiente pourrait y être génétiquement prédisposée) et lupus érythémateux disséminé. Si on croit qu'une femme présente une prédisposition héréditaire ou acquise à la TEV ou à la TEA, il faut l'adresser à un spécialiste avant de lui prescrire un COC. Le risque de TEV et de TEA peut être temporairement accru par une immobilisation prolongée, une chirurgie lourde ou un traumatisme. Dans ces situations, on

recommande d'interrompre la prise du COC (en cas de chirurgie non urgente, au moins quatre semaines d'avance) et de ne la reprendre que deux semaines après que la femme ait retrouvé sa mobilité totale. Par ailleurs, les patientes qui présentent des varices ou qui ont une jambe dans le plâtre doivent être surveillées de près. Les autres facteurs de risque sont notamment le tabagisme (le risque est d'autant plus grand lorsque la femme qui fume vieillit, surtout après 35 ans), la dyslipoprotéinémie, l'hypertension, la migraine, la valvulopathie et la fibrillation auriculaire.

Les facteurs biochimiques qui peuvent évoquer une prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle sont notamment la résistance à la protéine C activée, l'hyperhomocystéinémie, le déficit en antithrombine III, le déficit en protéine C, le déficit en protéine S et les anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).

Lorsqu'il évalue les risques et les bienfaits, le médecin doit tenir compte du fait que le traitement convenable d'un trouble peut réduire le risque connexe de thrombose. Il doit également noter que le risque associé à la grossesse est supérieur à celui associé aux COC à faible teneur en œstrogène (< 0,05 mg d'éthinylestradiol).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Dans certains cas d'élévation des enzymes hépatiques signalés au cours des études cliniques sur YAZ®, une contribution possible de YAZ® ne pouvait être exclue. YAZ PLUS est contre-indiqué en présence d'hépatopathie évolutive (voir 2 Contre-indications et 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire).

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

Ictère

Chez les femmes qui ont des antécédents d'ictère, les COC doivent être prescrits avec grande prudence et sous surveillance étroite. Une cholostase liée à la prise de contraceptifs oraux a été décrite chez des femmes qui avaient déjà présenté une cholostase de la grossesse. La prise d'un contraceptif hormonal peut entraîner une cholostase chez les femmes qui ont des antécédents de cholostase.

En cas de prurit généralisé grave ou d'ictère, la femme doit cesser de prendre le médicament jusqu'à ce que le problème ait disparu.

Si l'ictère est de type cholostatique, la femme ne doit pas reprendre la contraception orale. Chez les femmes qui prennent un contraceptif hormonal, des modifications de la composition de la bile peuvent survenir et une augmentation de l'incidence des calculs biliaires a été signalée.

Maladie de la vésicule biliaire

Au cours de la première année d'utilisation d'un contraceptif oral, il y a un plus grand risque de maladie de la vésicule biliaire exigeant une chirurgie. Le risque peut doubler après quatre à cinq années d'utilisation.

Nodules hépatiques

Des nodules hépatiques (adénome et hyperplasie nodulaire focale) ont été signalés, surtout chez des femmes qui prenaient depuis longtemps un contraceptif oral. Bien que ces lésions soient extrêmement

rares, elles ont causé des hémorragies intra-abdominales mortelles et doivent être envisagées en présence d'une masse abdominale, d'une douleur abdominale aiguë ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

Hépatite C

Il faut interrompre la prise de YAZ PLUS avant d'entreprendre un régime thérapeutique contre le virus de l'hépatite C incluant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir 2 Contre-indications et 9 Interactions médicamenteuses). Au cours des essais cliniques sur l'emploi de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir, avec ou sans dasabuvir, les élévations de l'ALT de 5 à plus de 20 fois supérieures à la limite supérieure de la normale étaient significativement plus fréquentes chez les femmes en santé et les femmes infectées par le virus de l'hépatite C qui prenaient des agents contenant de l'éthinylestradiol, tels que les COC. On peut reprendre le traitement par YAZ PLUS environ deux semaines après la fin du traitement d'association contre le virus de l'hépatite C.

Système immunitaire

Œdème de Quincke

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

Surveillance et examens de laboratoire

Examen physique et suivi

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

Il faut examiner de nouveau la patiente trois mois après lui avoir prescrit un contraceptif oral. Il faut par la suite l'examiner au moins une fois par an, voire plus souvent si nécessaire. À la consultation annuelle, on doit faire les mêmes examens qu'à la consultation initiale (voir ci-dessus) ou suivre les recommandations du Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique.

Les folates peuvent masquer une carence en vitamine B_{12}.

Système nerveux

Migraine et maux de tête

L'apparition ou l'exacerbation de migraines ou la survenue de maux de tête récurrents, persistants ou intenses commande l'arrêt de la prise du contraceptif hormonal et l'évaluation de la cause. Le risque d'accident vasculaire cérébral peut être plus élevé chez les femmes qui prennent un contraceptif oral et ont des migraines (voir 2 Contre-indications).

Fonction visuelle

Maladie oculaire

Chez les femmes enceintes ou qui prennent un contraceptif oral, il peut y avoir un œdème cornéen pouvant causer des troubles de la vue ou diminuer la tolérance aux verres de contact, surtout de type rigide. Les verres de contact souples ne causent habituellement pas de troubles de la vue. En cas d'altérations de la vision ou de la tolérance aux verres de contact, l'arrêt temporaire ou permanent du port de verres de contact pourrait être souhaitable.

Lésions oculaires

On a signalé des cas cliniques de thrombose rétinienne associée à l'utilisation d'un contraceptif oral. En cas de perte partielle ou totale inexpliquée de la vue, de survenue d'une exophtalmie ou d'une diplopie, d'œdème papillaire ou de lésions vasculaires rétiniennes, on doit abandonner le traitement par un contraceptif oral. Les mesures diagnostiques et thérapeutiques voulues doivent être prises sur-le-champ.

Considérations périopératoires

Chez les femmes qui prennent un contraceptif oral, le risque de complications thromboemboliques après une chirurgie lourde est plus élevé. Dans la mesure du possible, la patiente doit remplacer le contraceptif oral par une autre méthode de contraception au moins un mois avant une chirurgie **LOURDE** non urgente. Une fois sortie de l'hôpital, la femme doit attendre d'avoir ses premières règles avant de reprendre la contraception orale.

Psychiatrie

Les patientes qui ont des antécédents de troubles émotionnels, surtout de dépression, peuvent être plus exposées à la récurrence de la dépression lorsqu'elles prennent un contraceptif oral. En cas de dépression grave, il faut essayer une autre méthode de contraception, ce qui pourrait aider à déterminer s'il existe un rapport de causalité. Chez les femmes souffrant d'un syndrome prémenstruel, les contraceptifs oraux peuvent avoir des effets divers, allant de l'atténuation des symptômes à l'aggravation du syndrome.

Fonction rénale

Rétention aqueuse

Les contraceptifs hormonaux peuvent causer une certaine rétention aqueuse. Ils doivent être prescrits avec prudence, et seulement sous surveillance étroite, en présence de troubles pouvant être aggravés par la rétention aqueuse.

Santé reproductive

- **Fertilité**

Après l'arrêt de la contraception orale, on recommande à la femme d'attendre d'avoir eu au moins un cycle menstruel spontané avant de concevoir afin que la date du début de la grossesse puisse être déterminée. Dans l'intervalle, la femme doit utiliser une autre méthode de contraception.

- **Aménorrhée**

Certaines femmes peuvent ne pas présenter de saignement de retrait pendant la période où elles ne prennent pas de COC. Si les directives de prise du COC ont été respectées, une grossesse est peu probable. Toutefois, si une femme n'a pas respecté ces directives et ne présente pas de saignement de retrait ou si elle ne présente pas de saignement de retrait deux mois de suite, il faut écarter la possibilité d'une grossesse avant de lui permettre de continuer de prendre le COC.

Les femmes qui ont des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou de cycles irréguliers peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après avoir cessé de prendre un œstroprogestatif.

Si une aménorrhée, surtout si elle est associée à la galactorrhée, dure six mois ou plus après l'arrêt de la contraception orale, une évaluation minutieuse de la fonction hypothalamo-hypophysaire doit être effectuée.

- **Réduction de l'efficacité**

L'efficacité des COC peut être réduite si la femme oublie de prendre des comprimés, présente des troubles gastro-intestinaux ou prend d'autres médicaments (voir 4 Posologie et administration et 9 Interactions médicamenteuses).

Appareil cutané

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre de contraceptif oral. Si une femme conçoit pendant le traitement par YAZ PLUS, elle doit cesser de le prendre et commencer à prendre une vitamine prénatale contenant des folates. Toutefois, si une grossesse survient accidentellement pendant la prise d'un contraceptif oral, aucune donnée probante n'indique que l'œstrogène et le progestatif que contient le contraceptif oral puissent porter atteinte au fœtus. Un cas d'enfant présentant une atrésie congénitale de l'œsophage à la naissance a été signalé pendant le traitement par YASMIN®, COC dont la composition est semblable (éthinylestradiol et drospirénone seulement), mais dont la dose et le schéma posologique sont différents. Le rapport de causalité est inconnu.

7.1.2 Allaitement

Les hormones que contiennent les contraceptifs oraux passent dans le lait maternel et pourraient en réduire la quantité et la qualité. Toutefois, si la femme commence à prendre un contraceptif oral une fois la lactation établie, il ne semble pas y avoir d'effet sur la quantité du lait maternel ni sur sa qualité. Rien ne donne à penser que les contraceptifs oraux à faible teneur hormonale soient nuisibles pour le nourrisson.

Il faut recommander à la femme qui allaite d'utiliser si possible une méthode de contraception non

hormonale jusqu'au sevrage complet de son enfant.

Dans les 24 heures de la prise par voie orale de YASMIN®, COC dont la composition est semblable (éthinylestradiol et drospirénone seulement), mais dont la dose et le schéma posologique sont différents, environ 0,02 % de la dose de drospirénone passe dans le lait maternel des femmes dans le postpartum, ce qui se traduit par une dose quotidienne maximum de drospirénone d'environ 3 µg chez le nourrisson.

7.1.3 Enfants et adolescents (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de YAZ PLUS ont été établies chez les personnes de 18 ans et plus. YAZ PLUS n'est pas indiqué avant l'apparition des premières règles. Chez les adolescentes, la dose quotidienne maximale recommandée du supplément de folates est inférieure à celles chez les adultes (voir 4 Posologie et administration).

7.1.4 Personnes âgées

YAZ PLUS n'est pas indiqué après la ménopause.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

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

Les effets indésirables qui suivent ont aussi été signalés chez des patientes prenant des contraceptifs oraux :

Des nausées et des vomissements, qui sont en général les effets indésirables les plus fréquents, surviennent chez environ 10 % ou moins des patientes au cours du premier cycle.

Les autres effets aux contraceptifs oraux qui sont en général moins courants ou ne surviennent qu'à l'occasion sont les suivants :

- accentuation de la courbure de la cornée
- altération de la fonction rénale
- aménorrhée pendant et après le traitement
- augmentation de la taille d'un léiomyome utérin

- baisse de l'acuité auditive liée à l'otospongiose[a]
- candidose vaginale
- cataractes
- chloasma ou mélasme pouvant persister
- chorée
- chorée de Sydenham[a]
- chute des cheveux
- colite ulcéreuse
- diarrhée
- diminution de la tolérance aux glucides
- diminution possible de la lactation si le contraceptif oral combiné est pris immédiatement après l'accouchement
- douleur abdominale
- dysménorrhée
- éruption hémorragique
- érythème noueux
- érythème polymorphe
- état dépressif
- étourdissements
- formation de calculs biliaires[a]
- herpes gestationis[a]
- hirsutisme
- hyperplasies endocervicales
- hypersensibilité
- hypertension
- hypertriglycéridémie (risque accru de pancréatite chez les utilisatrices de COC)
- ictère cholestatique
- ictère lié à une cholestase[a]
- intolérance aux verres de contact
- lupus érythémateux disséminé[a]
- maladie de Crohn
- maux de tête
- microrragies
- migraine
- modification du flux menstruel
- modifications de l'appétit
- modifications de la libido
- modifications de la tolérance au glucose ou effet sur l'insulinorésistance périphérique
- modifications mammaires (sensibilité, augmentation du volume des seins, sécrétion)
- nervosité
- névrite optique
- œdème
- œdème de Quincke (les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber des symptômes d'œdème de Quincke chez les femmes qui présentent un œdème de Quincke héréditaire)
- pancréatite
- pertes vaginales
- phénomène de Raynaud

- porphyrie[a]
- prise ou perte de poids
- prurit lié à une cholestase[a]
- rash (allergique)
- rhinite
- saignements intermenstruels
- stérilité temporaire après l'arrêt du traitement
- symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel
- symptômes gastro-intestinaux (tels que crampes abdominales et ballonnement)
- syndrome évoquant une cystite
- syndrome hémolytique et urémique[a]
- thrombose rétinienne
- troubles auditifs
- troubles de la fonction hépatique
- urticaire
- vaginite

[a] Survenue ou aggravation de troubles pour lesquels le lien avec la prise d'un COC est incertain.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des études cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les études cliniques d''un autre médicament.

Chacune des trois indications a fait l'objet d'un programme de développement clinique distinct et les critères d'inclusion, le plan des études et les milieux étaient différents d'un programme à l'autre. Les résultats des études pour ce qui est de l'innocuité sont donc présentés séparément pour chacune des indications.

Pour les indications relatives à la contraception et au traitement de l'acné vulgaire modérée chez les femmes de 14 ans et plus, les études cliniques ont porté sur YAZ® (3 mg de drospirénone et 0,02 mg d'éthinylestradiol). Pour l'indication relative à l'amélioration du bilan en folates chez les femmes qui optent pour la contraception orale, les études cliniques ont porté sur YAZ PLUS (comprimés à 3 mg de drospirénone, 0,02 mg d'éthinylestradiol et 0,451 mg de lévoméfolate calcique et comprimés à 0,451 mg de lévoméfolate calcique).

Les effets indésirables ci-dessous sont survenus chez au moins 1 % des sujets au cours des études cliniques clés sur la contraception orale par YAZ® (3 mg de drospirénone et 0,02 mg d'éthinylestradiol).

Tableau 3 – Effets indésirables au médicament survenus chez au moins 1 % des sujets au cours des études cliniques clés sur la contraception orale par YAZ®[0] (N = 2438)

Appareils/systèmes de l'organisme selon la classification HARTS	Terme privilégié de la classification HARTS	n	%
Appareil digestif/général	Nausées	48	2,0
Système nerveux/général	Maux de tête	118	4,8
Système nerveux/système nerveux central/cerveau	Labilité émotionnelle	28	1,1
Peau et annexes/dermatose/acnéiforme	Acné	24	1,0
Peau et annexes/troubles mammaires	Douleur mammaire	106	4,3
Appareil génito-urinaire/troubles génitaux féminins/troubles menstruels	Aménorrhée	61	2,5
	Saignements intermenstruels	110	4,5

Abréviations : HARTS = *Hoechst Adverse Reaction Terminology System*; N = nombre total; n = nombre de sujets
a YAZ® contient 3 mg de drospirénone et 0,02 mg d'éthinylestradiol

Les effets indésirables ci-dessous sont survenus chez au moins 1 % des sujets au cours des études cliniques clés sur le traitement par YAZ® (3 mg de drospirénone et 0,02 mg d'éthinylestradiol) de l'acné vulgaire modérée.

Tableau 4 – Effets indésirables au médicament survenus chez au moins 1 % des sujets au cours des études cliniques clés sur le traitement par YAZ® [0] de l'acné vulgaire modérée (N = 536)

Appareils/systèmes de l'organisme selon la classification HARTS	Terme privilégié de la classification HARTS	n	%
Appareil digestif/général	Nausées	22	4,1
	Vomissements	7	1,3
Système nerveux/général	Maux de tête	24	4,5
Système nerveux/système nerveux central/cerveau	Labilité émotionnelle	12	2,2
	Dépression	7	1,3
Peau et annexes/troubles mammaires	Douleur mammaire	8	1,5
Appareil génito-urinaire/troubles génitaux féminins/troubles menstruels	Dysménorrhée	8	1,5
	Métrorragie	53	9,9
	Ménorragie	14	2,6
	Trouble menstruel	8	1,5

Abréviations : HARTS = *Hoechst Adverse Reaction Terminology System*; N = nombre total; n = nombre de sujets
a YAZ® contient 3 mg de drospirénone et 0,02 mg d'éthinylestradiol

Les effets indésirables ci-dessous sont survenus chez au moins 1 % des sujets au cours des études cliniques clés sur le traitement par YAZ PLUS (comprimés à 3 mg de drospirénone, 0,02 mg d'éthinylestradiol et 0,451 mg de lévoméfolate calcique et comprimés à 0,451 mg de lévoméfolate calcique) pour l'amélioration du bilan en folates.

Tableau 5 – Effets indésirables au médicament survenus chez au moins 1 % des sujets au cours des études cliniques clés sur l'administration de YAZ PLUS[0] pour la supplémentation en folates (N = 285)

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Terme MedDRA	n	%
Affections psychiatriques	Diminution de la libido	4	1,4
Affections du système nerveux	Céphalée	5	1,8
Investigations	Lipoprotéines de faible densité (LDL) augmentées	3	1,1

Abréviations : MedDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; N : nombre total; n : nombre de sujets
a YAZ PLUS contient 3 mg de drospirénone, 0,02 mg d'éthinylestradiol et 0,451 mg de lévoméfolate calcique et 0,451 mg de lévoméfolate calcique
Remarque : Le terme MedDRA (version 14.0) qui figure ici est celui qui convient le mieux pour décrire une réaction indésirable donnée. Les synonymes ou troubles connexes ne sont pas donnés, mais il faut aussi en tenir compte.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables au médicament ci-dessous sont survenus chez entre 0,1 et moins de 1 % des sujets des études cliniques clés sur la contraception orale par YAZ® (3 mg de drospirénone et 0,02 mg d'éthinylestradiol).

Organisme entier : douleur abdominale, asthénie, douleur dorsale, douleur dans les extrémités, douleur pelvienne

Appareil cardiovasculaire : hypertension, migraine, varices

Appareil digestif : diarrhée, dyspepsie, flatulence, gastrite, vomissements

Troubles du métabolisme et de la nutrition : prise de poids, œdème, œdème périphérique

Appareil locomoteur : crampes musculaires

Système nerveux : étourdissements, paresthésie, augmentation de la transpiration, dépression, diminution de la libido, nervosité, somnolence

Peau et annexes : augmentation du volume des seins, acné, prurit, mastose sclérokystique, rash

Appareil génito-urinaire : hypoménorrhée, leucorrhée, sécheresse vaginale, moniliase vaginale, dysménorrhée, métrorragie, hémorragie vaginale, trouble menstruel, test de Papanicolaou suspect, vaginite, ménorragie

Les effets indésirables au médicament ci-dessous sont survenus chez entre 0,1 et moins de 1 % des sujets des études cliniques clés sur le traitement par YAZ® (3 mg de drospirénone et 0,02 mg d'éthinylestradiol) de l'acné vulgaire modérée.

Organisme entier : douleur abdominale, asthénie, malaise

Appareil cardiovasculaire : hypertension, migraine

Appareil génito-urinaire : aménorrhée, leucorrhée, test de Papanicolaou suspect, augmentation du volume de l'utérus, moniliase vaginale

Les effets indésirables au médicament ci-dessous sont survenus chez entre 0,01 et moins de 0,1 % des sujets des études cliniques clés sur la contraception orale par YAZ® (3 mg de drospirénone et 0,02 mg d'éthinylestradiol).

Organisme entier : augmentation du volume de l'abdomen, blessure accidentelle, réaction allergique, kyste, œdème du visage, hernie, infection, moniliase

Appareil cardiovasculaire : phlébite, syncope, tachycardie, trouble vasculaire

Appareil digestif : douleur biliaire, cholécystite, constipation, trouble gastro-intestinal, plénitude gastro-intestinale, augmentation de l'appétit, anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques, moniliase buccale

Système endocrinien : trouble endocrinien

Troubles du métabolisme et de la nutrition : œdème généralisé, augmentation de la SGPT, perte de poids

Système nerveux : bouffées de chaleur, insomnie, vertiges

Appareil respiratoire : épistaxis

Peau et annexes : alopécie, néoplasme mammaire, chloasma, dermatite acnéiforme, sécheresse de la peau, eczéma, érythème noueux, hypertrichose, trouble cutané, stries cutanées

Sens classiques : conjonctivite, sécheresse oculaire, trouble oculaire

Appareil génito-urinaire : anorgasmie, néoplasme du col de l'utérus, dyspareunie, trouble de l'endomètre, kyste de l'ovaire, vulvovaginite, saignement de retrait

Les effets indésirables au médicament ci-dessous sont survenus chez entre 0,1 et moins de 1 % des sujets des études cliniques clés sur le traitement par YAZ PLUS pour l'amélioration du bilan en folates.

Troubles gastro-intestinaux : ballonnement abdominal, nausées

Troubles généraux et du point d'administration : irritabilité

Infections et infestations : infection fongique, candidose vulvovaginale, mycose vulvovaginale

Investigations : augmentation de la gamma-glutamyl-transférase, anomalie du frottis cervical, prise de poids

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : douleur des membres

Néoplasmes bénins, malins et non précisés : cancer du col de l'utérus de stade 0

Système nerveux : étourdissements, migraine

Troubles psychiatriques : affect labile, humeur dépressive, altération de l'humeur

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : kyste du sein, masse dans le sein, sensibilité des seins, dysplasie du col de l'utérus, dysménorrhée, hémorragie génitale, rash génital, ménorragie, trouble menstruel, gêne vulvovaginale

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : acné, alopécie

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables inattendus suivants ont aussi été très rarement signalés chez des utilisatrices de YAZ® (3 mg de drospirénone et 0,02 mg d'éthinylestradiol), mais on n'a pas établi de rapport de causalité : sensations de chaud/froid, spasmes musculaires, secousses musculaires et érythème polymorphe.

De plus, des événements thromboemboliques veineux et artériels (occlusion, thrombose ou embolie veineuse périphérique profonde/occlusion, thrombose ou embolie vasculaire pulmonaire et infarctus/infarctus du myocarde/infarctus cérébral ou accident vasculaire cérébral non hémorragique) ont

été signalés comme des réactions indésirables au médicament liées à la prise de YAZ® dans le cadre de la pharmacovigilance (voir 2 Contre-indications et 7 Système sanguin et lymphatique). La déclaration de ces effets étant volontaire et la population, de taille incertaine, il n'est pas toujours possible de faire une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un rapport de causalité avec l'exposition au médicament.

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La prise concomitante d'un contraceptif oral et de certains autres médicaments peut entraîner des saignements intermenstruels et/ou modifier l'effet de l'un ou l'autre des médicaments (

Tableau et

Tableau). Une réduction de l'efficacité du contraceptif oral est plus probable avec les préparations à faible teneur hormonale. Avant de prescrire un contraceptif oral à une patiente, il faut connaître tous les médicaments qu'elle prend, qu'ils soient ou non de prescription.

9.3 Interactions médicament-comportement

Voir 7 Conduite et utilisation de machines. Les effets de YAZ PLUS sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine n'ont pas été étudiés.

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments figurant au tableau ci-dessous a été établie en fonction d'études et de rapports de cas d'interactions médicamenteuses ou d'interactions potentielles qui seraient importantes ou graves (c.-à-d. médicaments déterminés comme étant contre-indiqués).

Tableau 6 – Médicaments qui peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs oraux

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Antiacides		Réduction de l'absorption intestinale des progestatifs.	Deux heures doivent séparer la prise d'un contraceptif oral et celle d'un antiacide.
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation entérohépatique, côlon irritable.	Traitement de courte durée : utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire ou un autre médicament. Traitement de longue durée : utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
	Rifabutine Rifampicine	Augmentation du métabolisme des progestatifs. Accélération présumée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomiques hépatiques. Perturbation de la circulation entérohépatique.	Traitement de courte durée : utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire ou un autre médicament. Traitement de longue durée : utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux, ce qui accroît le risque d'ictère cholostatique.	
Anticonvulsivants	Carbamazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Topiramate	Induction des enzymes microsomiques hépatiques. Métabolisme rapide des œstrogènes et augmentation de la liaison du progestatif et de l'éthinylestradiol à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG).	Utiliser un contraceptif oral à plus forte teneur hormonale (50 µg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Réduction des taux sériques élevés de triglycérides et de cholestérol, ce qui réduit l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
Inhibiteurs de la protéase du VHC	Bocéprévir Télaprévir	Pas encore confirmé.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Ritonavir	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Benzodiazépines Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.	Traitement de courte durée : utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire ou un autre médicament. Traitement de longue durée : utiliser une autre méthode de contraception non hormonale ou augmenter la dose du contraceptif oral.
Autres médicaments	Analgésiques Antihistaminiques Antimigraineux Phénylbutazone Vitamine E	Une réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux a été signalée mais n'a pas encore été confirmée.	

On peut observer une induction enzymatique après seulement quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est en général observée après quelques semaines. L'induction enzymatique peut persister pendant environ quatre semaines après l'arrêt du traitement médicamenteux.

Les femmes qui sont traitées à court terme par un de ces médicaments doivent temporairement utiliser une méthode de barrière en plus du COC ou choisir une autre méthode de contraception. La méthode de barrière doit être utilisée pendant le traitement médicamenteux concomitant et pendant 28 jours après la fin de ce traitement. Si la période d'utilisation de la méthode de barrière dépasse la fin de la prise des comprimés pelliculés roses contenant des hormones de la plaquette du COC, la femme ne doit pas prendre les comprimés pelliculés orange pâle ne contenant pas d'hormones et plutôt entamer la plaquette suivante du COC.

On recommande aux femmes qui reçoivent un traitement à long terme par des inducteurs actifs des enzymes hépatiques d'utiliser une méthode de contraception non hormonale fiable.

L'étude de la prise concomitante par voie orale de contraceptifs hormonaux combinés et de plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. le ritonavir) ou du VHC (p. ex. le télaprévir et le bocéprévir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. la névirapine) a révélé que dans certains cas, l'ASC (aire sous la courbe) moyenne de l'œstrogène ou du progestatif était significativement modifiée (augmentation ou diminution). L'efficacité et l'innocuité des contraceptifs oraux pourraient être altérées. Les professionnels de la santé doivent consulter la monographie de produit de chaque inhibiteur de la protéase du VIH/VHC pour en savoir davantage sur les interactions médicament-médicament.

Les inhibiteurs puissants et modérés de l'isoenzyme CYP3A4, tels que les antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, itraconazole, voriconazole et fluconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex. clarithromycine et érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent accroître les concentrations plasmatiques de l'œstrogène, du progestatif ou des deux. L'augmentation des concentrations de DRSP peut faire augmenter les concentrations sériques de potassium, ce qui peut accroître le risque d'hyperkaliémie chez les patientes à haut risque (voir 7 Généralités).

Les contraceptifs oraux peuvent aussi entraver le métabolisme d'autres médicaments (voir

Tableau), ce qui peut en faire augmenter (p. ex. cyclosporine) ou diminuer (p. ex. lamotrigine) les concentrations plasmatiques et tissulaires.

Tableau 7 – Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux

Classe	Médicament	Modification de l'action du médicament	Mesure proposée
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol ou d'acétaldéhyde.	Utiliser avec prudence.
Agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-2	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Les contraceptifs oraux augmentent la concentration des facteurs de coagulation et réduisent l'efficacité des anticoagulants. Les contraceptifs oraux peuvent toutefois potentialiser l'action des anticoagulants chez certaines patientes.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
Anticonvulsivants	Tous	Les œstrogènes peuvent accroître le risque de convulsions.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
	Lamotrigine	Des convulsions peuvent survenir par suite de la réduction des concentrations de lamotrigine.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
Antidiabétiques	Hypoglycémiants oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent altérer la tolérance au glucose et accroître la glycémie.	Utiliser un œstroprogestatif oral à faible dose ou une autre méthode de contraception non hormonale. Surveiller la glycémie.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthyldopa	L'œstrogène cause une rétention sodique et le progestatif n'a pas d'effet.	Utiliser un contraceptif oral à faible teneur en œstrogène ou une autre méthode de contraception non hormonale.
	Bêta-bloquants	Potentialisation de l'effet du médicament (diminution du métabolisme).	Adapter au besoin la dose du médicament. Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Augmentation du métabolisme et de la clairance rénale.	Il se peut qu'on doive augmenter la dose du médicament.
	Antipyrine	Altération du métabolisme.	Réduire la dose du médicament.
	AAS	Les effets de l'AAS peuvent être réduits par la prise à court terme d'un contraceptif oral.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'AAS en cas de traitement prolongé par l'AAS.
Acide aminocaproïque		En théorie, une hypercoagulabilité peut survenir parce que les contraceptifs oraux augmentent les taux de facteurs de coagulation.	Éviter la prise concomitante.
Bêta-mimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Adapter au besoin la dose du médicament. L'activité du médicament peut être excessive si le contraceptif oral est abandonné.
Caféine		Les effets de la caféine peuvent être potentialisés, car les contraceptifs oraux peuvent altérer le métabolisme hépatique de la caféine.	Utiliser avec prudence.

Classe	Médicament	Modification de l'action du médicament	Mesure proposée
Hypocholestérolé-miants	Clofibrate	Leur action peut être bloquée par les contraceptifs oraux. Les contraceptifs oraux peuvent aussi augmenter le métabolisme du clofibrate.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose du clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée des concentrations sériques.	Il pourrait être nécessaire de réduire la dose.
Cyclosporine		Possibilité d'augmentation des concentrations de cyclosporine et d'hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de cyclosporine.
Antiviraux à action directe (AAD)	Ombitasvir, paritaprévir, ritonavir, avec ou sans dasabuvir	On a montré que les AAD étaient associés à une augmentation des taux d'ALT de 5 à plus de 20 fois la limite supérieure de la normale chez les femmes en bonne santé ou infectées par le virus de l'hépatite C.	L'administration concomitante de YAZ® PLUS et d'un AAD (tel que l'ombitasvir, le paritaprévir et le dasabuvir) est contre-indiquée (voir 2 Contre-indications et 7 Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique
Acide folique		On a signalé que les contraceptifs oraux altéraient le métabolisme des folates.	La patiente pourrait devoir accroître sa consommation d'acide folique ou prendre un supplément.
Mépéridine		Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC en raison de la diminution du métabolisme de la mépéridine.	Associer avec prudence.
Phénothiaziniques	Toutes les phénothiazines, réserpine et médicaments semblables	Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémiant de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou un contraceptif oral à plus faible teneur hormonale. En cas de galactorrhée ou d'hyperprolactinémie, utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxide Diazépam Lorazépam Oxazépam	Augmentation de l'effet (augmentation du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Réduction de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les concentrations de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (possiblement d'autres)	Augmentation des effets secondaires (p. ex. la dépression).	Utiliser avec prudence.
Vitamine B_{12}		On a signalé que les contraceptifs oraux pouvaient réduire les concentrations sériques de vitamine B_{12}.	La patiente pourrait devoir accroître sa consommation de vitamine B_{12} ou prendre un supplément.

Au cours des études cliniques, l'administration d'un contraceptif hormonal contenant de l'éthinylestradiol n'a pas fait augmenter ou a légèrement fait augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex. midazolam), tandis qu'il y a eu une augmentation légère (p. ex. théophylline) ou modérée (p. ex. mélatonine et tizanidine) des concentrations plasmatiques des substrats de l'isoenzyme CYP1A2.

L'administration concomitante de lévoméfolate calcique n'a pas modifié le taux et le degré d'absorption de la drospirénone et de l'éthinylestradiol.

On n'a pas mené d'études structurées sur les interactions entre YAZ PLUS et d'autres médicaments.

Effets des folates sur d'autres médicaments

Les folates peuvent modifier la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique de certains antifolates, par exemple les antiépileptiques (tels que la phénytoïne), le méthotrexate ou la pyriméthamine, et peuvent en réduire l'effet pharmacologique.

Effets d'autres médicaments sur les folates

On a signalé que plusieurs médicaments réduisent les taux de folates et l'efficacité des folates en inhibant la dihydrofolate réductase humaine (p. ex. le méthotrexate, le triméthoprime, la sulfasalazine et le triamtérène), en réduisant l'absorption des folates (p. ex. la cholestyramine) ou par des mécanismes inconnus (p. ex. les antiépileptiques tels que la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone et l'acide valproïque).

Interactions avec les médicaments qui peuvent augmenter le taux de potassium sérique

La prise concomitante de YAZ PLUS et de certains autres médicaments peut entraîner une augmentation du taux de potassium sérique (voir 7 Mises en garde et précautions). Il faut noter qu'au cours de toute les études cliniques sur YAZ®, la prise à court ou à long terme d'un AINS était permise.

Au cours d'une étude comparative sur les interactions médicament-médicament menée auprès de 24 femmes ménopausées qui prenaient 10 mg de maléate d'énalapril deux fois par jour contre une hypertension légère, une association de 3 mg de drospirénone (DRSP) et de 1 mg d'estradiol a été comparée à un placebo. Les taux de potassium sérique ont été mesurés tous les deux jours pendant deux semaines chez toutes les participantes. Les taux de potassium sérique moyens par rapport au départ ont été de 0,22 mEq/L plus élevés chez les femmes du groupe DRSP/estradiol que chez celles du groupe placebo. Les taux de potassium sérique ont également été mesurés à divers moments pendant 24 heures au départ et le 14^{e} jour de l'étude. Le 14^{e} jour, les rapports entre les C_{max} et les ASC du potassium sérique chez les femmes du groupe DRSP/estradiol et celles du groupe placebo étaient de 0,955 (intervalle de confiance [IC] de 90 % : 0,914 à 0,999) et de 1,010 (IC de 90 % : 0,944 à 1,080), respectivement. Il n'y a eu aucun cas d'hyperkaliémie (taux de potassium sérique > 5,5 mEq/L) dans ni l'un ni l'autre des groupes.

Interactions métaboliques

Drospirénone

Le métabolisme de la drospirénone (DRSP) et les effets possibles de la DRSP sur les enzymes hépatiques du cytochrome P_{450} (CYP) ont fait l'objet d'études *in vitro* et *in vivo* (voir 10.3 Pharmacocinétique). Au cours des études *in vitro*, la DRSP n'a pas modifié le renouvellement des substrats modèles des isoenzymes CYP1A2 et CYP2D6, mais a inhibé le renouvellement des substrats modèles des isoenzymes CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, la CYP2C19 étant la plus sensible. L'effet possible de la DRSP sur l'activité des isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4 a fait l'objet d'études de pharmacocinétique clinique pour lesquelles l'oméprazole, la simvastatine et le midazolam ont servi de substrats marqueurs. Au cours d'une étude menée auprès de 24 femmes ménopausées (dont 12 étaient porteuses du génotype CYP2C19 homozygote [type sauvage] et les 12 autres du génotype CYP2C19 hétérozygote), l'administration par voie orale de 3 mg

de DRSP par jour pendant 14 jours n'a pas modifié la clairance orale de l'oméprazole (dose unique de 40 mg par voie orale). Deux autres études cliniques sur les interactions médicamenteuses pour lesquelles la simvastatine et le midazolam ont servi de substrats marqueurs pour l'isoenzyme CYP3A4 ont chacune été menées auprès de 24 femmes ménopausées en bonne santé. Les résultats de ces études ont démontré que la pharmacocinétique des substrats de l'isoenzyme CYP3A4 n'était pas modifiée par les concentrations de DRSP à l'état d'équilibre produites par l'administration de 3 mg de DRSP par jour. Les résultats des études *in vivo* et *in vitro* permettent de conclure qu'à une dose clinique, la DRSP semble peu susceptible d'avoir des interactions significatives avec les enzymes du cytochrome P_{450}.

Éthinylestradiol

In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible des isoenzymes CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur basé sur le mécanisme des isoenzymes CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.

9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a pas déterminé si les aliments modifiaient l'absorption de la drospirénone, de l'éthinylestradiol et du lévoméfolate calcique après la prise de YAZ PLUS (pour plus de détails, voir 10.3 Pharmacocinétique).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les produits contenant du millepertuis commun (*Hypericum perforatum*) peuvent produire une induction des enzymes hépatiques (cytochrome P_{450}) et de la glycoprotéine p (un transporteur de médicaments) et réduire l'efficacité des stéroïdes contraceptifs. Des saignements intermenstruels peuvent aussi y être associés.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Pour interpréter les résultats des examens de laboratoire, il faut savoir que la patiente prend un contraceptif oral. Les résultats des examens ci-dessous sont modifiés.

Tests hépatiques

Aspartate aminotransférase (AST) : diverses élévations signalées.

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

Tests de la coagulation

Élévation minime des résultats pour des paramètres comme la prothrombine et les facteurs VII, VIII, IX et X.

Test de la fonction thyroïdienne

Augmentation de la fixation de la thyroxine aux protéines, comme en témoignent l'élévation des concentrations de thyroxine sérique totale et la diminution de la fixation de la T_3 sur résine.

Lipoprotéines

Légères modifications possibles des fractions du cholestérol des lipoprotéines, dont la portée clinique n'est pas démontrée.

Gonadotropines

Réduction par les contraceptifs oraux des concentrations d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculo-stimulante (FSH); deux semaines doivent s'écouler entre l'arrêt de la prise d'un contraceptif oral et le dosage de ces hormones.

Tolérance au glucose

Pas de modification ou légère baisse des résultats de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

Vitamine B_{12}

Les folates peuvent masquer une carence en vitamine B_{12}.

Prélèvements tissulaires

Un pathologiste qui examine un prélèvement chirurgical ou effectue un test de Papanicolaou doit savoir si la patiente prend un contraceptif oral.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

YAZ PLUS est un contraceptif oral combiné comportant 28 comprimés pelliculés, soit 24 comprimés contenant de la drospirénone (3 mg), un progestatif, une faible dose d'éthinylestradiol (0,02 mg), un œstrogène, et du lévoméfolate calcique (0,451 mg), une vitamine, et quatre comprimés contenant du lévoméfolate calcique (0,451 mg). Les contraceptifs oraux combinés freinent la sécrétion des gonadotrophines. Leur principal mécanisme d'action est l'inhibition de l'ovulation, mais ils ont aussi d'autres effets, dont des modifications de la glaire cervicale (qui entravent la pénétration des spermatozoïdes dans l'utérus) et de l'endomètre (qui réduisent la probabilité de l'implantation).

La drospirénone est un analogue de la spironolactone qui exerce une activité antiminéralocorticoïde. Les études précliniques menées sur les animaux et *in vitro* ont montré que la drospirénone n'avait pas d'activité androgénique, œstrogénique, glucocorticoïde ni antiglucocorticoïde. Les études précliniques sur les animaux ont également montré que la drospirénone avait une activité antiandrogénique.

Les associations qui contiennent des œstrogènes, telles que YAZ PLUS, accroissent la concentration sanguine de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG), laquelle peut lier, et donc inactiver, des androgènes comme la testostérone. De plus, l'activité antiandrogénique de la drospirénone contrecarre en partie les effets des androgènes endogènes : la drospirénone bloque la liaison de la dihydrotestostérone (DHT) à son récepteur, ce qui fait qu'elle peut être utilisée pour le traitement de l'acné. La drospirénone pourrait aussi réduire l'œdème de la paroi du follicule pilo-sébacé durant la seconde moitié du cycle menstruel, lequel est en partie responsable de la poussée de lésions inflammatoires pendant cette phase du cycle.

Le lévoméfolate calcique est un sel stable de la forme naturelle des folates et la principale forme de folates dans les aliments, l'acide folique n'étant pas naturellement présent dans les aliments. Le lévoméfolate calcique est un métabolite de la vitamine B_9. La carence en folates est liée à un risque accru d'anomalies du tube neural (ATN) chez les nouveau-nés, bien qu'il puisse y avoir d'autres causes d'ATN et que la prise de YAZ PLUS ne puisse en écarter la survenue. La prévention de la carence en folates est recommmandée même avant la grossesse afin que le bilan en folates soit convenable au début de la grossesse. Le début de la grossesse est la période critique pour les ATN (le tube neural est normalement complètement fermé 28 jours après la conception et il faut plusieurs semaines pour obtenir des taux convenables de folates).

10.2 Pharmacodynamie

La drospirénone inhibe l'ovulation et le développement folliculaire à partir d'une dose de 2 mg administrée par voie orale. On a déterminé que l'association de 3 mg de drospirénone à l'éthinylestradiol était optimale pour l'inhibition de l'ovulation et la régulation du cycle. L'administration d'hormones pendant trois jours supplémentaires (24 comprimés actifs contenant 3 mg de drospirénone et 0,02 mg d'éthinylestradiol plutôt que 21 comprimés actifs contenant 3 mg de drospirénone et 0,030 d'éthinylestradiol) inhibe davantage l'ovulation et le développement folliculaire. Cette observation a été faite au cours d'une étude ayant comparé YAZ® (3 mg de drospirénone/0,02 mg d'éthinylestradiol) à un contraceptif oral combiné contenant 3 mg de drospirénone/0,030 mg d'éthinylestradiol (YASMIN®, schéma thérapeutique de 21 jours). Au cours de cette étude, on a intentionnellement omis la prise des comprimés contenant des hormones de chaque schéma thérapeutique les trois premiers jours du cycle, puis surveillé le développement folliculaire.

La drospirénone a exercé une activité antialdostérone à une dose de seulement 2 mg/jour chez des volontaires en bonne santé. Il y a eu une augmentation de l'activité rénine plasmatique et des concentrations plasmatiques d'aldostérone, ainsi que de l'excrétion des métabolites de l'aldostérone. La drospirénone (2 ou 3 mg), administrée seule ou en association à l'éthinylestradiol, a produit une augmentation passagère de l'excrétion de Na^+. Les concentrations sériques de Na^+ et de K^+ n'ont pas été modifiées. En se servant du rapport Na^+/K^+ urinaire comme principal indicateur de la puissance de l'effet antialdostérone, on a déterminé que la drospirénone était en moyenne 6,6 fois plus puissante que la spironolactone.

L'association de la drospirénone (2, 3 ou 4 mg) à l'éthinylestradiol (0,02 mg) a eu un effet favorable sur le bilan lipidique, produisant une hausse du taux de HDL et une légère baisse du taux de LDL. Le taux de cholestérol total n'a pas été modifié. En outre, la tolérance au glucose selon l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale a été légèrement augmentée, mais est demeurée à l'intérieur des valeurs de référence.

La drospirénone n'a eu aucun effet sur la biosynthèse de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG) et, administrée en association à l'éthinylestradiol (0,02 mg), a produit des augmentations des concentrations de SHBG et de transcortine (CBG) compatibles avec la dose d'éthinylestradiol.

In vitro, la drospirénone a eu une faible affinité de liaison pour la SHBG et ne s'est pas du tout liée à la CBG.

L'étude pharmacodynamique a porté sur l'effet de YAZ PLUS sur les taux de folates dans le plasma et les globules rouges. On a mené une étude à double insu, contrôlée par substance active, en groupes parallèles et avec répartition aléatoire pour comparer YAZ PLUS à la monothérapie par YAZ® (3 mg de drospirénone/0,02 mg d'éthinylestradiol) du point de vue des taux de folates dans le plasma et les globules rouges au cours d'une période de 24 semaines de traitement chez des patientes dont les aliments de base devaient être enrichis en folates (voir 14 Études cliniques).

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 1 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques[0] de la drospirénone, de l'éthinylestradiol et du L-5-méthyl-THF après une seule administration par voie orale du comprimé YAZ PLUS contenant des hormones (3 mg de DRSP, 0,02 mg d'ÉE et 0,451 mg de lévoméfolate calcique) à des jeunes femmes en bonne santé

Traitement	Départ	N	C_{max} (pg/ml)	ASC (0-$t_{dernière\ mesure}$) (pg·h/ml)	ASC (pg·h/ml)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
ÉE	s/o	39	41,9 (34,4 %)	370 (34,4 %)	424 (38,7 %) (N = 8)	1,52 (1,0-4,18)	9,91 (35,1 %) (N = 8)
			(ng/ml)	(ng·h/ml)			
DRSP	s/o	36	26,7 (25,9 %)	383 (30,7 %)	418 (31,3 %) (N = 33)	2,0 (0,5-4,1)	29,7 (30,4 %) (N = 33)
			(nmol/L)	(nmol·h/L)	(h)		
L-5-méthyl-THF	pas de correction	40	57,9 (30,4 %)	370 (34,4 %)	-	0,5 (0,0-4,0)	-
L-5-méthyl-THF	correction	39	44,3 (32,7 %)	214 (28,7 %)	-	0,5 (0,5-4,0)	-

Abréviations : ASC = aire sous la courbe; C_{max} = concentration maximale; h = heure; ml = millilitre; L = litre; N = nombre de sujets; s/o = sans objet; ng = nanogramme; pg = picogramme; $t_{1/2}$ = demi-vie d'élimination; t_{max} = temps du pic de concentration

a La moyenne géométrique est donnée pour tous les paramètres, sauf le t_{max}, et suivie du coefficient de variation géométrique entre parenthèses. Pour le t_{max}, la médiane est donnée et l'écart est entre parenthèses.

Tableau 2 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques[0] du L-5-méthyl-THF après une seule administration par voie orale du comprimé YAZ PLUS ne contenant pas d'hormones (0,451 mg de lévoméfolate calcique) à des jeunes femmes en bonne santé

Traitement	Départ	N	C_{max} (nmol/L)	ASC (0-$t_{dernière\ mesure}$) (nmol·h/L)	t_{max} (h)
L-5-méthyl-THF	pas de correction	40	57,7 (35,5 %)	370 (33,6 %)	0,5 (0,5-2,0)
L-5-méthyl-THF	correction	40	44,2 (39,4 %)	217 (28,1 %)	0,5 (0,5-2,0)

Abréviations : ASC = aire sous la courbe; C_{max} = concentration maximale; h = heure; L = litre; N = nombre de sujets; t_{max} = temps du pic de concentration

a La moyenne géométrique est donnée pour tous les paramètres, sauf le t_{max}, et suivie du coefficient de variation géométrique entre parenthèses. Pour le t_{max}, la médiane est donnée et l'écart est entre parenthèses.

On a montré l'équivalence de YAZ PLUS et YAZ® pour ce qui est de la DRSP et de l'ÉE.

Absorption

La biodisponibilité absolue de la drospirénone (DRSP) provenant d'un seul comprimé est d'environ 76 %. La biodisponibilité absolue de l'éthinylestradiol (ÉE) est d'environ 40 % par suite de la conjugaison présystémique et du métabolisme de premier passage. La biodisponibilité absolue de YAZ PLUS, comprimé qui contient une association de drospirénone, d'éthinylestradiol stabilisé par le betadex sous forme d'un clathrate (composé d'inclusion moléculaire) et de lévoméfolate calcique, n'a pas été évaluée. La biodisponibilité de l'ÉE est semblable qu'il soit administré sous forme de betadex clathrate ou de stéroïde

libre. Les concentrations sériques de DRSP et d'ÉE sont maximums d'une à deux heures après l'administration de YAZ PLUS.

Après l'administration par voie orale d'un seul comprimé YAZ PLUS, la concentration maximale moyenne d'ÉE a été de 41,9 pg/ml et a été atteinte en 1,52 heure et la concentration maximale moyenne de DRSP a été de 26,7 ng/ml et a été atteinte en 2,0 heures (voir Tableau 1, ci-dessus).

Les paramètres pharmacocinétiques de la DRSP sont proportionnels à la dose après l'administration de doses uniques allant de 1 à 10 mg. L'état d'équilibre des concentrations de DRSP a été atteint huit jours après le début de l'administration quotidienne de YAZ® (3 mg de drospirénone et 0,02 mg d'éthinylestradiol). L'administration de doses multiples de YAZ® (3 mg de drospirénone et 0,02 mg d'éthinylestradiol) a produit une C_{max} et une $ASC_{(0\text{-}24\ h)}$ sériques de deux à trois fois plus élevées.

L'état d'équilibre des concentrations d'ÉE est atteint pendant la seconde moitié d'un cycle de traitement. L'administration quotidienne de YAZ® (3 mg de drospirénone et 0,02 mg d'éthinylestradiol) produit une C_{max} et une $ASC_{(0\text{-}24\ h)}$ sériques de 1,5 à 2,0 fois plus élevées.

La structure du lévoméfolate calcique est identique à celle du L-5-méthyl-tétrahydrofolate (L-5-méthyl-THF), principale forme de folates dans les aliments. Des concentrations de base moyennes d'environ 15 nmol/L sont atteintes en l'absence d'enrichissement des aliments en folates dans des conditions nutritionnelles normales. Administré par voie orale, le lévoméfolate calcique est absorbé rapidement et vient grossir les réserves de folates de l'organisme. Des concentrations plasmatiques maximales d'environ 45 nmol/L de plus que la concentration de base sont atteintes environ 0,5 heure après l'administration par voie orale d'une seule dose de 0,451 mg de lévoméfolate calcique, seule (voir Tableau 2, ci-dessus) ou en association à l'ÉE/la DRSP (voir

Tableau 1, ci-dessus).

L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques de L-5-méthyl-THF après la prise de 0,451 mg de lévoméfolate calcique est atteint après environ 8 à 16 semaines, selon les concentrations de base. L'obtention de l'état d'équilibre dans les globules rouges est retardée en raison de la longue durée de vie de ces globules (environ 120 jours).

Effet des aliments

L'administration simultanée de 2 comprimés, contenant chacun 3 mg de DRSP et 0,030 mg d'ÉE, a ralenti l'absorption de la DRSP et de l'ÉE si le sujet n'était pas à jeun, la C_{max} sérique des deux composants ayant été réduite d'environ 40 %. Le degré d'absorption de la DRSP est toutefois demeuré le même. Par contre, le degré d'absorption de l'ÉE était réduit d'environ 20 % si le sujet n'était pas à jeun.

On n'a pas évalué l'effet des aliments sur l'absorption du lévoméfolate calcique après l'administration de YAZ PLUS.

Distribution

La réduction des concentrations sériques de DRSP et d'ÉE se fait en deux phases. Le volume apparent de distribution de la DRSP est d'environ 4 L/kg et celui de l'ÉE, d'environ 4 à 5 L/kg.

La DRSP ne se lie pas à la SHBG ni à la CBG, mais sa liaison à d'autres protéines sériques est d'environ 97 %.

La prise de doses multiples durant trois cycles n'a pas modifié la fraction libre (mesurée aux concentrations minimales). On signale que l'ÉE se lie fortement, mais non spécifiquement, à l'albumine sérique (environ à 98,5 %) et qu'il produit une augmentation des concentrations sériques de SHBG et de CBG. Les effets de l'ÉE sur la SHBG et la CBG n'ont pas été modifiés quand on a fait varier la dose de DRSP entre 2 et 3 mg.

On signale que la cinétique des folates est biphasique : il y a un pool à reconstitution rapide et un pool à reconstitution lente. Le pool à reconstitution rapide, qui est probablement le reflet des folates dont l'absorption est récente, explique la demi-vie terminale d'environ quatre à cinq heures observée après l'administration par voie orale d'une dose unique de 0,451 mg lévoméfolate calcique. Le pool à reconstitution lente, qui est le reflet du renouvellement des folates sous forme de polyglutamates, a un temps de séjour moyen de 100 jours ou plus. Les folates exogènes et le cycle entérohépatique des folates contribuent au maintien d'un apport constant en L-5-méthyl-THF.

Métabolisme

Les deux principaux métabolites de la DRSP retrouvés dans le plasma humain sont la forme acide de la DRSP produite par l'ouverture de l'anneau de lactone et le 4,5-dihydro-drospirénone-3-sulfate formé par la réduction et la sulfatation subséquente. On a montré que ces métabolites n'avaient aucune activité pharmacologique. La DRSP est aussi soumise à un métabolisme oxydatif catalysé par l'isoenzyme CYP3A4.

L'ÉE subit un important métabolisme de premier passage intestinal et hépatique. L'ÉE et ses métabolites oxydatifs sont surtout conjugués avec des glucuronides et des sulfates. Les isoenzymes hépatiques CYP3A4 sont responsables de la 2-hydroxylation, principale réaction oxydative. Le métabolite formé par la 2-hydroxylation est de nouveau transformé par méthylation et glucuronidation puis éliminé dans l'urine et les fèces.

Le L-5-méthyl-THF est la principale forme sous laquelle les folates sont transportés dans le sang dans des conditions physiologiques et pendant l'administration d'acide folique et de lévoméfolate calcique.

Élimination

Les concentrations sériques de DRSP sont caractérisées par une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 heures, tant après la prise d'une seule dose que de plusieurs doses. La DRSP était presque entièrement éliminée après dix jours et l'élimination fécale était légèrement supérieure à l'élimination urinaire. La DRSP a été largement métabolisée et seules des traces de DRSP sous forme inchangée ont été retrouvées dans l'urine et les fèces. Au moins 20 métabolites différents ont été retrouvés dans l'urine et les fèces. Environ 38 à 47 % des métabolites retrouvés dans l'urine et 17 à 20 % des métabolites retrouvés dans les fèces étaient des conjugués glucuronides et sulfates.

La demi-vie d'élimination terminale de l'ÉE serait d'environ 24 heures. L'ÉE n'est pas éliminé sous forme inchangée. L'ÉE est éliminé dans l'urine et les fèces sous forme de conjugués glucuronides et sulfates, et soumis à une circulation entérohépatique.

L'élimination du L-5-méthyl-THF de l'organisme se fait par voie urinaire (folates intacts et produits cataboliques) et, par l'entremise d'un processus cinétique biphasique, fécale.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents (< 18 ans) :** On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique. YAZ PLUS n'est pas indiqué avant l'apparition des premières règles. Chez les adolescentes, la dose quotidienne maximale recommandée du supplément de folates est inférieure à celles chez les adultes (voir

4 Posologie et administration, Remarques particulières concernant la prise de YAZ PLUS – Supplémentation en folates).

- **Personnes âgées :** On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique. YAZ PLUS n'est pas indiqué après la ménopause.
- **Sexe :** YAZ PLUS est destiné uniquement aux femmes en âge de procréer.
- **Grossesse et allaitement :**
  - Grossesse : YAZ PLUS n'est pas indiqué chez les femmes enceintes (voir 2 Contre-indications et 7.1.1 Grossesse).
  - Allaitement : Il ne semble pas y avoir d'effet sur la quantité de lait maternel ou sa qualité. Rien n'indique que les contraceptifs oraux à faible dose ont des effets nocifs sur les enfants allaités (voir 7.1.2 Allaitement).
- **Origine ethnique :** Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre des Japonaises et des Blanches (de 20 à 35 ans) pour ce qui est de la pharmacocinétique de la DRSP ou de l'ÉE après l'administration de 3 mg de DRSP/0,02 mg d'ÉE une fois par jour pendant 21 jours. L'effet de la race sur l'élimination de YAZ PLUS n'a pas été évalué.
- **Insuffisance hépatique :** YAZ PLUS est contre-indiqué en présence de dysfonctionnement hépatique (voir aussi 2 Contre-indications et 7 Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique). L'exposition moyenne à la DRSP chez des femmes présentant une insuffisance hépatique modérée est environ trois fois plus élevée que chez des femmes dont la fonction hépatique est normale. La demi-vie terminale moyenne de la DRSP chez des femmes présentant une insuffisance hépatique modérée a été 1,8 fois plus longue que chez des femmes ayant une fonction hépatique normale. YAZ PLUS n'a pas été étudié chez des femmes présentant une insuffisance hépatique grave.
- **Insuffisance rénale :** YAZ PLUS est contre-indiqué en présence d'insuffisance rénale (voir aussi 2 Contre-indications et 7 Fonction rénale).

  L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la DRSP (3 mg par jour pendant 14 jours) et l'effet de la DRSP sur les taux de potassium sérique ont été étudiés chez des femmes (n = 28; âge : 30 à 65 ans) ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère ou modérée. Tous les sujets avaient une alimentation pauvre en potassium. Pendant l'étude, sept sujets ont continué de prendre un médicament d'épargne potassique pour le traitement d'une maladie sous-jacente. Le 14^{e} jour (état d'équilibre) du traitement par la DRSP, les concentrations sériques de DRSP chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [Cl_{cr}] de 50 à 80 ml/min) étaient comparables à celles observées chez les femmes dont la fonction rénale était normale (Cl_{cr} > 80 ml/min). Les concentrations sériques de DRSP étaient en moyenne 37 % plus élevées chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} de 30 à 50 ml/min) que chez celles dont la fonction rénale était normale. Le traitement par la DRSP a été bien toléré dans tous les groupes et n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur le taux de potassium sérique. Bien qu'on n'ait pas observé d'hyperkaliémie au cours de l'étude, chez cinq des sept femmes qui ont continué de prendre un médicament d'épargne potassique durant l'étude, les taux moyens de potassium sérique ont augmenté de jusqu'à 0,33 mEq/L. Il y a donc un risque d'hyperkaliémie chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale dont le taux de potassium sérique se situe près de la limite supérieure de l'intervalle de référence et qui prennent aussi un médicament d'épargne potassique.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver les comprimés dans leur emballage d'origine, entre 15 et 25 °C. Ne pas les exposer à l'humidité ni à la chaleur.

Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Il faut demander à un

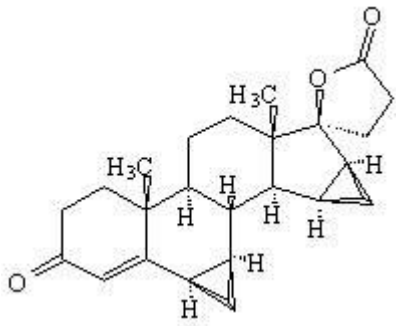
professionnel de la santé comment jeter les médicaments dont on n'a plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substances médicamenteuses

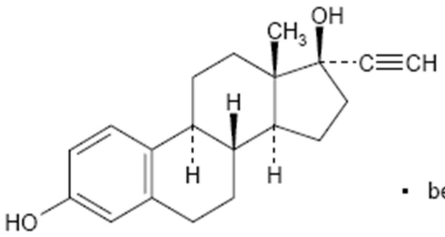
Drospirénone

Dénomination commune de la substance médicamenteuse :	drospirénone
Nom chimique :	6β, 7β; 15β, 16β-diméthylène-3-oxo-17α-prégn-4-ène-21, 17-carbolactone (UICPA) [6R-(6α, 7α, 8β, 9α, 10β, 13β, 14α, 15α, 16α, 17β]-1,3',4',6, 7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,20,21-hexadécahydro-10,13-diméthylspiro[17*H*-dicyclopropa[6,7:15, 16] cyclopenta[α]phénanthrène-17,2'(5'*H*)-furan]-3,5'(2*H*)-dione (USAN)
Formule moléculaire :	$C_{24}H_{30}O_3$
Formule développée :	
Masse moléculaire :	366,50
Description :	Poudre cristalline blanche ou blanchâtre. Franchement soluble dans le dichlorométhane; soluble dans l'acétone, le méthanol, l'acétate d'éthyle, le diméthoxyéthane et le toluène; assez soluble dans l'alcool éthylique; presque insoluble dans l'eau, le n-hexane et l'éther isopropylique. L'intervalle de fusion est de 199 à 201 °C.
pKa :	Molécule neutre sans propriétés acido-basiques dans les solutions aqueuses (pH de 1 à 12)
Coefficient de partage :	log Pow = 3,08

Éthinylestradiol

Dénomination commune de la substance médicamenteuse :	éthinylestradiol (sous forme de betadex clathrate)
Nom chimique :	19-nor-17α-prégna-1,3,5(10)-triène-20-yne-3,17-diol Bis(clathrate de β-cyclodextrine) (UICPA)
Formule moléculaire :	$C_{104}H_{164}O_{72}$

Formule développée :



▪ beta-Cyclodextrin-clathrate 1:2

bêta-cyclodextrine : clathrate 1:2

Masse moléculaire : 2566,4

Description : Poudre blanche ou blanchâtre. La solubilité aqueuse de l'éthinylestradiol (sous forme de betadex clathrate) est de 3,7 g/L. En raison de la décomposition, il est impossible de déterminer le point ou l'intervalle de fusion.

pKa : 10,51 ± 0,03

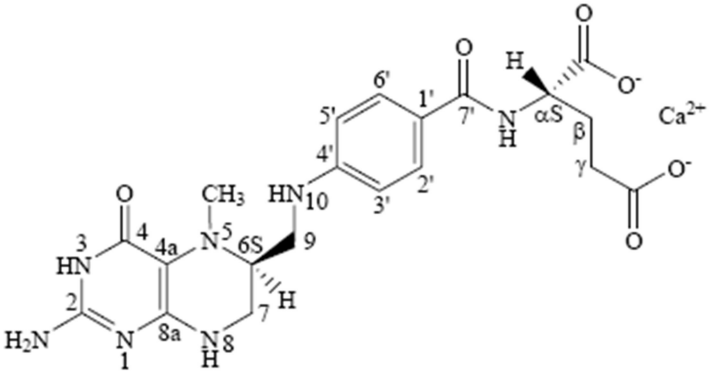
Coefficient de partage : log Pow = 3,38 (pH = 5)
3,53 (pH = 7)
3,20 (pH = 9)

Lévoméfolate calcique

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : lévoméfolate calcique

Nom chimique : Benzoyle aminé de n [4 [[(2-amino-1,4,5,6,7,8-hexahydro-5-méthyl-4-oxo-6-ptéridinyl) méthyl]]] - sel acide L-glutamique de calcium

Formule développée :



Formule moléculaire : Sel de calcium : $C_{20}H_{23}CaN_7O_6$
Acide libre : $C_{20}H_{25}N_7O_6$

Masse moléculaire : Sel de calcium : 497,52 g/mol
Acide libre : 459,46 g/mol

Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou jaune/beige. Pratiquement insoluble dans la plupart des solvants organiques apolaires et polaires. Point de fusion d'environ 300 °C. Presque insoluble dans l'eau.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Contraception orale

Le tableau ci-dessous donne les taux de grossesse associés à diverses méthodes de contraception ainsi qu'à l'absence de méthode de contraception, c'est-à-dire le nombre de femmes sur 100 qui concevraient au cours d'une période d'un an.

Tableau 3 – Nombre de grossesses pour 100 femmes par année

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

Données démographiques et plan des études

L'efficacité contraceptive de YAZ® (0,02 mg d'éthinylestradiol et 3 mg de drospirénone [ÉE/DRSP]) a été évaluée au cours de deux études cliniques clés de phase III. Ces études (études 303740 et 308021) étaient ouvertes, portaient sur un grand nombre de sujets et avaient l'indice de Pearl (IP) comme principal critère d'évaluation de la fiabilité contraceptive.

L'étude 308020 était une étude comparative dont les variables de l'efficacité étaient la régulation du cycle, les paramètres relatifs aux saignements et le taux de grossesse exprimé en fonction de l'IP.

En outre, une étude unicentrique contrôlée (étude 301888) a été menée pour déterminer l'effet de YAZ® sur les lipides plasmatiques, les variables hémostatiques et le métabolisme des glucides. Les épisodes de saignement ont aussi été évalués.

Tableau 4 – Aperçu des études sur l'efficacité de YAZ® pour la contraception

Étude	Objectif et plan de l'étude	Voie d'administration – durée	Médicament à l'étude	N[bre] de sujets[0]	Âge moyen (écart) [années]	IMC moyen [kg/m^2]
303740	Indice de Pearl Multicentrique, ouverte et non contrôlée	Orale Un comprimé médicamenteux par jour pendant 24 jours puis un comprimé placebo par jour pendant 4 jours – 13 cycles	Produit étudié : YAZ® (DRSP 3 mg + ÉE 0,02 mg) Placebo	1027	24,7 (18-35)	22,4 ± 3,3
308021	Indice de Pearl Multicentrique,	Orale Un comprimé médicamenteux par jour pendant 24 jours puis	Produit étudié : YAZ® (DRSP 3 mg	1101	24,7 (18-35)	21,7 ± 2,8

Étude	Objectif et plan de l'étude	Voie d'administration – durée	Médicament à l'étude	N[bre] de sujets[0]	Âge moyen (écart) [années]	IMC moyen [kg/m^2]
	ouverte et non contrôlée	Un comprimé placebo par jour pendant 4 jours – 13 cycles	+ ÉE 0,02 mg) Placebo			
308020	Épisodes de saignement et régulation du cycle Multicentrique, ouverte, avec répartition aléatoire et en groupes parallèles	Orale Un comprimé médicamenteux par jour pendant 24 jours puis un comprimé placebo par jour pendant 4 jours – 7 cycles	Produit étudié : YAZ® (DRSP 3 mg + ÉE 0,02 mg)	229	25,2 (18-35)	22,3 ± 2,7
		Un comprimé médicamenteux par jour pendant 21 jours puis aucun comprimé pendant 7 jours – 7 cycles	Médicament de comparaison[0] : DSG 0,150 mg + ÉE 0,02 mg	220	24,5 (18-35)	22,0 ± 2,9
301888	Effet sur le profil lipidique, hémostatique et glucidique Unicentrique, ouverte, avec répartition aléatoire et contrôlée	Orale Un comprimé médicamenteux par jour pendant 24 jours puis un comprimé placebo par jour pendant 4 jours – 7 cycles	Produit étudié : YAZ® (DRSP 3 mg + ÉE 0,02 mg)	29	23,8 (18-35)	21,8 ± 2,9
		Un comprimé médicamenteux par jour pendant 21 jours puis aucun comprimé pendant 7 jours – 7 cycles	Médicament de comparaison[0] : DSG 0,150 mg + ÉE 0,02 mg	30	23,7 (18-35)	21,7 ± 1,8

Abréviations : IMC = indice de masse corporelle; DSG = désogestrel; DRSP = drospirénone; ÉE = éthinylestradiol; kg = kilogramme; m = mètre; mg = milligramme

a Analyse portant sur l'ensemble des sujets

b Pas sur le marché au Canada

Résultats des études

Les sujets des deux études clés de 13 cycles sur la contraception orale ont pris YAZ® pendant un total de 24 818 cycles (11 421 au cours de l'étude 303740 et 13 397 au cours de l'étude 308021). Aux fins du calcul de l'indice de Pearl (IP), 13 cycles de 28 jours correspondent à une année-femme. L'IP réuni a été de 0,85, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral de 97,5 % ayant été de 1,39, ce qui est égal à la limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % correspondant. L'IP a été calculé d'après les 16 grossesses survenues pendant le traitement par YAZ PLUS (11 au cours de l'étude 303740, IP = 1,29, et 5 au cours de l'étude 308021, IP = 0,49) et 682 892 jours d'exposition au traitement (ce qui correspond à 1876,1 années-femmes).

L'indice de Pearl corrigé (IP_c) au cours des études sur YAZ® a été calculé d'après sept grossesses attribuées à un échec de la méthode (cinq au cours de l'étude 303740 et deux au cours de l'étude 308021) et

581 408 jours d'exposition au traitement (ce qui correspond à 1597,2 années-femmes). L'IP a été de 0,44, la limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % ayant été de 0,90 (voir Tableau 5). L'IP_c et la limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % ont respectivement été de 0,72 et 1,69 au cours de l'étude 303740 et de 0,22 et 0,80 au cours de l'étude 308021.

Tableau 5 – Indice de Pearl (IP) et indice de Pearl corrigé (IP_c) – Données des études 303740 et 308021

	Données réunies		Étude 303740		Étude 308021	
	IP	**IP_c**	**IP**	**IP_c**	**IP**	**IP_c**
Durée totale de l'exposition (jours/cycles/af)	694 90 3/24 818/1909		319 785/11 421/878, 5		375 118/13 397/1030, 5	
Méthode de contraception supplémentaire (jours)	12 011		7842		4169	
Non-observance et/ou cycles d'utilisation d'une méthode de contraception supplémentaire (jours)		113 495		67 504		45 991[0]
Durée pertinente de l'exposition (jours/cycles/af)	682 892 24 389 1876,1	581 408 20 765 1597,2	311 943 11 141 856,9	252 281 9010 693	370 949 13 248 1019,1	329 127 11 755 904,2[0]
Nombre de grossesses	16	7	11	5	5	2
IP et IP_c	**0,85**	**0,44**	**1,29**	**0,72**	**0,49**	**0,22**
Limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % de l'IP et de l'IP_c	1,39	0,90	2,30	1,69	1,14	0,80

Abréviations : IP = indice de Pearl; IP_c = indice de Pearl corrigé; af = années-femmes
a Pour l'IP_c : jours d'utilisation d'une méthode de contraception supplémentaire et de non-observance du traitement
b Pour l'IP_c : durée pertinente de l'exposition = durée de l'exposition au traitement moins jours d'utilisation d'une méthode de contraception supplémentaire et jours de non-observance du traitement

En plus de calculer l'IP, on a effectué une analyse des tables de survie pour le délai de survenue d'une grossesse au cours des deux études clés de 13 cycles. Le taux d'échec cumulatif, soit la probabilité de grossesse, a été calculé au moyen de l'estimateur de Kaplan-Meier à partir des grossesses involontaires jugées comme étant survenues pendant le traitement.

L'estimation de Kaplan-Meier (données réunies) après la dernière date de conception après jusqu'à un an de traitement a été de 0,0085, l'intervalle de confiance (IC) à 95 % ayant été de 0,0052 à 0,0138, c'est-à-dire que la probabilité de protection contraceptive a été d'environ 0,9915 (99,15 %). Le taux de grossesse après un an a été d'environ 1,26 % au cours de l'étude 303740 (IC à 95 % de 0,0052 à 0,0201) et de 0,5 % au cours de l'étude 308021 (IC à 95 % de 0,0021 à 0,0119).

Épisodes de saignement

Une étude multicentrique ouverte, avec répartition aléatoire et en groupes parallèles (étude 308020) a été menée pour comparer 0,02 mg d'ÉE/3 mg de DRSP (ÉE/DRSP) à 0,02 mg d'ÉE/150 mg de DSG (ÉE/DSG) des points de vue des épisodes de saignement, de la régulation du cycle et de la fiabilité contraceptive. Des femmes ont été réparties au hasard pour recevoir soit l'ÉE/DRSP (n = 230), soit l'ÉE/DSG (n = 223) pendant sept cycles.

Les épisodes de saignement ont aussi été évalués au cours d'une étude multicentrique non contrôlée (étude 303740) pendant laquelle des femmes ont été traitées par l'ÉE/DRSP (n = 890) pendant 13 cycles.

Les épisodes de saignement ont été décrits au moyen de la méthode de la période de référence recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). La durée de la période de référence est de 90 jours.

Un épisode de saignement/microrragie était défini comme un nombre de jours où il y avait un saignement/une microrragie précédé et suivi d'au moins deux jours sans saignement; de la même façon, un épisode de microrragie seulement était défini comme un nombre de jours où il y avait une microrragie précédé et suivi d'au moins deux jours sans saignement. Un intervalle sans saignement était défini comme au moins deux jours sans saignement/microrragie précédés et suivis d'au moins un jour où il y avait un saignement/une microrragie. Les évaluations des épisodes de saignement ont porté sur l'ensemble des sujets et les résultats sont exprimés sous forme de moyennes et d'écarts types (ÉT).

Le Tableau 6 donne un aperçu des paramètres des épisodes de saignement dans les deux groupes de l'étude 308020 pour les périodes de référence 1 et 2. Les valeurs moyennes pour tous les paramètres étudiés ont été très semblables dans les deux groupes traités.

L'analyse per protocole a produit des résultats semblables.

Tableau 6 – Paramètres des épisodes de saignement au cours des périodes de référence 1 et 2 – Ensemble des sujets (étude 308020)

	n	Moyenne	ÉT
Période de référence 1			
YAZ®			
Nombre de jours de saignement/microrragie	196	23,6	10,1
Nombre d'épisodes de saignement/microrragie	196	4,4	1,0
Durée moyenne des épisodes de saignement/microrragie (jours)	196	5,6	3,3
Durée maximum des épisodes de saignement/microrragie (jours)	196	8,8	6,8
Nombre de jours de microrragie seulement	196	9,5	7,1
Nombre d'épisodes de microrragie seulement	196	0,6	0,9
Durée moyenne des épisodes de microrragie seulement (jours)	78[0]	2,6	1,6
Durée maximum des épisodes de microrragie seulement (jours)	78[0]	3,0	2,4
Médicament de comparaison[0]			
Nombre de jours de saignement/microrragie	165	24,0	8,5
Nombre d'épisodes de saignement/microrragie	165	4,3	0,9
Durée moyenne des épisodes de saignement/microrragie (jours)	165	5,7	2,3
Durée maximum des épisodes de saignement/microrragie (jours)	165	8,6	5,5
Nombre de jours de microrragie seulement	165	8,9	7,1
Nombre d'épisodes de microrragie seulement	165	0,5	0,8
Durée moyenne des épisodes de microrragie seulement (jours)	54[0]	2,8	2,6
Durée maximum des épisodes de microrragie seulement (jours)	54[0]	3,0	2,7
Période de référence 2			
YAZ®			
Nombre de jours de saignement/microrragie	182	16,1	6,4
Nombre d'épisodes de saignement/microrragie	182	3,4	1,1
Durée moyenne des épisodes de saignement/microrragie (jours)	180	4,8	1,5
Durée maximum des épisodes de saignement/microrragie (jours)	180	6,0	2,6
Nombre de jours de microrragie seulement	182	6,2	4,8
Nombre d'épisodes de microrragie seulement	182	0,5	0,9
Durée moyenne des épisodes de microrragie seulement (jours)	48[0]	3,0	2,2

Durée maximum des épisodes de microrragie seulement (jours)	48[0]	3,6	2,8
Médicament de comparaison[0]			
Nombre de jours de saignement/microrragie	153	16,6	8,5
Nombre d'épisodes de saignement/microrragie	153	3,3	0,9
Durée moyenne des épisodes de saignement/microrragie (jours)	153	5,1	2,3
Durée maximum des épisodes de saignement/microrragie (jours)	153	6,3	5,5
Nombre de jours de microrragie seulement	153	5,6	7,1
Nombre d'épisodes de microrragie seulement	153	0,3	0,8
Durée moyenne des épisodes de microrragie seulement (jours)	32[0]	3,1	2,6
Durée maximum des épisodes de microrragie seulement (jours)	32[0]	3,6	2,7

Abréviations : n = nombre de sujets; ÉT = écart type
a n = nombre de volontaires chez qui il y a eu au moins un épisode de microrragie seulement
b Pas sur le marché au Canada

Le Tableau 7 présente les paramètres des épisodes de saignement pour les périodes de référence 1 à 4 au cours de l'étude 303740.

Tableau 7 – Paramètres des épisodes de saignement en fonction de la période de référence – Groupe traité par YAZ® – Ensemble des sujets (étude 303740)

	n	Moyenne	ÉT
Période de référence 1			
Nombre de jours de saignement/microrragie	890	22,49	10,34
Nombre d'épisodes de saignement/microrragie	890	4,28	1,14
Durée moyenne des épisodes de saignement/microrragie (jours)	889	5,43	2,74
Durée maximum des épisodes de saignement/microrragie (jours)	889	8,45	5,96
Nombre de jours de microrragie seulement	890	7,72	7,67
Nombre d'épisodes de microrragie seulement	890	0,63	1,01
Durée moyenne des épisodes de microrragie seulement (jours)	340	3,22	2,40
Durée maximum des épisodes de microrragie seulement (jours)	340	3,80	3,02
Période de référence 2			
Nombre de jours de saignement/microrragie	853	15,09	7,36
Nombre d'épisodes de saignement/microrragie	853	3,25	1,09
Durée moyenne des épisodes de saignement/microrragie (jours)	837	4,71	1,94
Durée maximum des épisodes de saignement/microrragie (jours)	837	6,18	3,42
Nombre de jours de microrragie seulement	853	5,16	5,31
Nombre d'épisodes de microrragie seulement	853	0,56	1,02
Durée moyenne des épisodes de microrragie seulement (jours)	285	2,85	2,00
Durée maximum des épisodes de microrragie seulement (jours)	287	3,20	2,25
Période de référence 3			
Nombre de jours de saignement/microrragie	792	14,48	6,98
Nombre d'épisodes de saignement/microrragie	792	3,18	1,00
Durée moyenne des épisodes de saignement/microrragie (jours)	774	4,54	1,79
Durée maximum des épisodes de saignement/microrragie (jours)	774	5,87	3,24
Nombre de jours de microrragie seulement	792	5,04	5,64
Nombre d'épisodes de microrragie seulement	792	0,52	0,99
Durée moyenne des épisodes de microrragie seulement (jours)	234	2,93	1,79
Durée maximum des épisodes de microrragie seulement (jours)	236	3,42	2,45
Période de référence 4			
Nombre de jours de saignement/microrragie	719	14,56	7,23
Nombre d'épisodes de saignement/microrragie	719	3,20	1,04
Durée moyenne des épisodes de saignement/microrragie (jours)	706	4,57	1,93

Durée maximum des épisodes de saignement/microrragie (jours)	706	5,74	3,38
Nombre de jours de microrragie seulement	719	5,16	5,82
Nombre d'épisodes de microrragie seulement	719	0,56	1,00
Durée moyenne des épisodes de microrragie seulement (jours)	215	2,89	1,63
Durée maximum des épisodes de microrragie seulement (jours)	234	3,25	2,23

Abréviations : n = nombre de sujets; ÉT = écart type

Entre les périodes de référence 1 et 2, il y a eu une réduction des valeurs correspondant aux paramètres des saignements (nombre de jours de saignement/microrragie, durée des épisodes de saignement/microrragie et durée maximum des épisodes de saignement/microrragie). Au cours des périodes de référence 3 et 4 de traitement par YAZ®, ces paramètres sont demeurés relativement stables, soient semblables à ceux correspondant à la période de référence 2. L'analyse des jours et épisodes de microrragie seulement a produit des résultats semblables.

L'analyse per protocole a produit des résultats semblables.

Régulation du cycle

Le Tableau 8 présente un résumé des données sur les saignements de retrait et intermenstruels issues des trois études clés (ensemble des sujets).

Tableau 8 – Fréquence des saignements de retrait et intermenstruels – Ensemble des sujets

Cycle	N[bre] de femmes chez qui il y a eu des :	Étude									
		303740		308020				301888			
		YAZ® (ÉE/DRSP) n/N (%)		YAZ® (ÉE/DRSP) n/N (%)		Médicament de comparaison (ÉE/DSG)[0] n/N (%)		YAZ® (ÉE/DRSP) n/N (%)		Médicament de comparaison (ÉE/DSG)[0] n/N (%)	
1	SR	838/935	(89,6)	178/207	(86,0)	148/170	(87,1)	27/29	(93,1)	22/29	(75,9)
	SI	231/935	(24,7)	200/207	(96,6)	165/170	(97,1)	7/29	(24,1)	7/29	(24,1)
3	SR	821/874	(93,9)	187/196	(95,4)	156/166	(94,0)	26/27	(96,3)	27/28	(96,4)
	SI	121/874	(13,8)	34/196	(17,3)	27	(16,3)	7/27	(25,9)	4/28	(14,3)
6	SR	773/843	(91,7)	171/182	(94,0)	149/153	(97,4)	24/26	(92,3)	25/25	(100)
	SI	116/843	(13,8)	16/182	(8,8)	17/153	(11,1)	5/26	(19,2)	3/25	(12,0)
9	SR	709/763	(92,9)	-		-		-		-	
	SI	76/763	(10,0)	-		-		-		-	
13	SR	482/523	(92,2)	-		-		-		-	
	SI	81/523	(15,5)	-		-		-		-	

Abréviations : DSG = désogestrel; DRSP = drospirénone; ÉE = éthinylestradiol, SI = saignements intermenstruels; SR = saignements de retrait; N = nombre total; n = nombre de sujets

a Pas sur le marché au Canada

Saignements de retrait

La majorité des sujets des trois études ont présenté des saignements de retrait. Le pourcentage des volontaires ayant présenté des saignements de retrait a été légèrement plus faible pendant le cycle 1

(YAZ® : 86,0 à 93,1 %; médicament de comparaison : 75,9 à 87,1 %) que pendant les cycles suivants, au cours desquels au moins 91,7 % des femmes traitées par YAZ® et 92,3 % de celles traitées par le médicament de comparaison ont présenté des saignements de retrait.

La durée moyenne des saignements de retrait a baissé dans les deux groupes traités entre le cycle 1 (YAZ® : 5,2 à 7,3 jours; médicament de comparaison : 5,4 à 6,7 jours) et le cycle 6 (YAZ® : 4,7 à 4,8 jours; médicament de comparaison : 5,2 à 5,3 jours), la réduction ayant été légèrement plus marquée dans le groupe traité par YAZ®. Dans ce groupe, la durée moyenne des saignements de retrait est demeurée semblable au cycle 9 (4,8 jours), mais avait de nouveau baissé (2,6 jours) au cycle 13.

Saignements intermenstruels

Environ un quart des femmes du groupe traité par YAZ® et de celui traité par le médicament de comparaison au cours des études 303740 et 301888 ont présenté des saignements intermenstruels au cours du cycle 1. Au cours de l'étude 308020, le saignement de retrait survenu au moment de l'inscription à l'étude, le premier jour où les sujets devaient prendre une dose du médicament à l'étude, a été considéré comme un saignement intermenstruel. Par conséquent, au cours de cette étude, la majorité des sujets des deux groupes traités ont présenté un saignement intermenstruel au cycle 1 (YAZ® : 96,6 %; médicament de comparaison : 97,1 %). Toutefois, dans les deux groupes traités de toutes les études, la proportion des volontaires ayant présenté des saignements intermenstruels a baissé, étant inférieure à un cinquième au cycle 6 (YAZ® : 8,8 à 19,2 %; médicament de comparaison : 11,1 à 12,0 %). Dans le groupe traité par YAZ®, le nombre de sujets ayant présenté des saignements intermenstruels est demeuré semblable par la suite (cycle 9 : 10,0 %; cycle 13 : 15,5 %).

La durée moyenne des saignements intermenstruels a été semblable dans tous les groupes traités et a en général baissé du cycle 1 (YAZ® : 4,7 à 8,4 jours; médicament de comparaison : 8,1 à 10,6 jours) au cycle 6 (YAZ® : 0,3 à 4,5 jours; médicament de comparaison : 0,5 à 5 jours). Au cours d'une étude où les sujets ont été traités par YAZ® pendant plus longtemps, la durée moyenne des saignements intermenstruels est demeurée stable jusqu'au cycle 13 (4,5 à 4,8 jours).

Le nombre moyen de saignements intermenstruels par cycle a été très faible, ayant varié de 0,1 à 1,4 dans le groupe traité par YAZ® et de 0,1 à 1,3 dans le groupe traité par le médicament de comparaison pendant toute la période de traitement.

Bien que plus de la moitié des femmes des deux groupes traités aient présenté des saignements intermenstruels de gravité normale au cycle 1, la gravité maximum moyenne des saignements intermenstruels à partir du cycle 2 a été minime (microrragie) dans les deux groupes traités. La fréquence des saignements intermenstruels de gravité normale et légère a été égale au cours de la plupart des cycles de traitement dans les deux groupes. Seules quelques femmes ont présenté des saignements intermenstruels abondants.

À partir du cycle 1, il y a eu une réduction de la durée maximum moyenne des saignements intermenstruels chez les femmes traitées par YAZ® et celles traitées par le médicament de comparaison. La durée maximum moyenne des saignements intermenstruels a été d'environ cinq à six jours des cycles 2 à 12 dans le groupe traité par YAZ® et de cinq à sept jours des cycles 2 à 6 dans le groupe traité par le médicament de comparaison.

L'analyse per protocole a produit des résultats semblables.

Traitement de l'acné

Données démographiques et plan des études

L'efficacité de YAZ® (ÉE/DRSP) pour le traitement de l'acné vulgaire modérée a été évaluée au cours de 2 études cliniques clés multicentriques, à double insu et avec répartition aléatoire menées en Amérique du Nord. Le Tableau 9 donne un aperçu de ces deux études.

Tableau 9 – Aperçu des études sur l'efficacité de YAZ® pour le traitement de l'acné vulgaire modérée

Étude	Objectif et plan de l'étude	Voie d'administration – durée	Médicament à l'étude	N[bre] de sujets[0]	Âge moyen (écart) [années][0]	IMC moyen [kg/m²][0]
306820	Efficacité/innocuité Multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire	Orale Un comprimé médicamenteux par jour pendant 24 jours puis un comprimé placebo par jour pendant 4 jours – 6 cycles	Produit étudié : YAZ® (DRSP 3 mg + ÉE 0,02 mg)	229	25,2 (14-44)	24,0 ± 4,0
			Placebo	227	25,4 (14-45)	25,1 ± 4,9
306996	Efficacité/innocuité Multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire	Orale Un comprimé médicamenteux par jour pendant 24 jours puis un comprimé placebo par jour pendant 4 jours – 6 cycles	Produit étudié : YAZ® (DRSP 3 mg + ÉE 0,02 mg)	222	25,2 (14-44)	23,8 ± 4,6
			Placebo	215	25,1 (14-44)	23,8 ± 4,4

Abréviations : IMC : indice de masse corporelle; DRSP = drospirénone; ÉE = éthinylestradiol; kg = kilogramme; m = mètre; mg = milligramme

a Analyse modifiée portant sur l'ensemble des sujets

b Analyse portant sur l'ensemble des sujets

Peu après le début des études, le diagnostic original, soit « acné vulgaire légère ou modérée », a été remplacé par « acné vulgaire modérée ». L'analyse modifiée portant sur l'ensemble des sujets a été considérée comme la principale analyse de l'efficacité. Le Tableau 10 donne un aperçu des résultats pour les principales variables de l'efficacité selon l'analyse modifiée portant sur l'ensemble des sujets. YAZ® a exercé des effets cliniquement et statistiquement significatifs contre l'acné selon toutes les principales variables de l'efficacité. Le détail de ces résultats figure ci-dessous.

Les principales variables de l'efficacité étaient le pourcentage de changement entre le début et la fin des

études (soit le cycle 6, les valeurs manquantes ayant été remplacées selon la méthode du report de la dernière observation) du nombre de lésions inflammatoires (papules, pustules et nodules), du nombre de lésions non inflammatoires (comédons ouverts et fermés) et du nombre total de lésions, ainsi que le pourcentage de femmes ayant obtenu un score de 0 (plus aucune lésion) ou de 1 (presque plus de lésions) sur l'échelle ISGA (*Investigator Static Global Assessment*) de six points.

Résultats des études

Étude 306820

Des femmes ont été réparties au hasard pour recevoir YAZ® (n = 266) ou un placebo (n = 268) pendant six cycles. La réduction entre le début et la fin de l'étude du nombre moyen de lésions inflammatoires a été de 47,8 % avec YAZ® par rapport à 32,7 % avec le placebo. La différence moyenne ajustée a été de -14,932 % ($p < 0,0001$ pour YAZ® par rapport au placebo). La réduction entre le début et la fin de l'étude du nombre moyen de lésions non inflammatoires a été de 38,4 % avec YAZ® par rapport à 18,2 % avec le placebo. La différence moyenne ajustée a été de -20,085 % ($p < 0,0001$ pour YAZ® par rapport au placebo). La réduction entre le début et la fin de l'étude du nombre moyen de lésions totales a été de 42,6 % avec YAZ® par rapport à 25,4 % avec le placebo. La différence moyenne ajustée a été de -17,063 % ($p < 0,0001$ pour YAZ® par rapport au placebo). À chaque consultation, les réductions par rapport au début de l'étude du nombre de lésions inflammatoires, de lésions non inflammatoires et de lésions totales étaient statistiquement significatives tant dans le groupe traité par YAZ® que dans le groupe placebo.

Il y a eu selon l'évaluation globale de l'investigateur une atténuation de l'acné du visage (soit sujets classés comme n'ayant « plus aucune lésion » ou « presque plus de lésions ») chez des sujets traités par YAZ® (16,2 %) et chez des sujets du groupe placebo (4,4 %). Le rapport de cotes correspondant a été de 4,447 (IC : 2,184, 9,880; $p < 0,0001$).

L'analyse per protocole et l'analyse portant sur l'ensemble des sujets ont produit des résultats conformes à ceux de l'analyse modifiée portant sur l'ensemble des sujets.

Étude 306996

Un total de 538 femmes ont été réparties au hasard pour recevoir YAZ® (n = 270) ou un placebo (n = 268). La réduction entre le début et la fin de l'étude (6 cycles) du nombre moyen de lésions inflammatoires a été de 50,9 % avec YAZ® par rapport à 34,7 % avec le placebo. La différence moyenne ajustée a été de -15,752 % ($p < 0,0001$ pour YAZ® par rapport au placebo). La réduction entre le début et la fin de l'étude du nombre moyen de lésions non inflammatoires a été de 42,8 % avec YAZ® par rapport à 26,3 % avec le placebo. La réduction entre le début et la fin de l'étude du nombre moyen de lésions totales a été de 46,5 % avec YAZ® par rapport à 30,9 % avec le placebo. La différence moyenne ajustée a été de -15,194 % ($p < 0,0001$ pour YAZ® par rapport au placebo). À chaque consultation, les réductions par rapport au début de l'étude du nombre de lésions inflammatoires, de lésions non inflammatoires et de lésions totales étaient statistiquement significatives tant dans le groupe traité par YAZ® que dans le groupe placebo.

Il y a eu selon l'évaluation globale de l'investigateur une atténuation de l'acné du visage (soit sujets classés comme n'ayant « plus aucune lésion » ou « presque plus de lésions ») chez des sujets traités par YAZ® (21,2 %) et chez des sujets du groupe placebo (9,3 %). Le rapport de cotes correspondant a été de 2,921 (IC : 1,598, 5,341; $p = 0,0004$).

L'analyse per protocole et l'analyse portant sur l'ensemble des sujets ont produit des résultats conformes à ceux de l'analyse modifiée portant sur l'ensemble des sujets.

Tableau 10 – Aperçu des résultats pour les principales variables de l'efficacité – Analyse modifiée portant sur l'ensemble des sujets (données réunies des études 306820 et 306996)

Analyse modifiée portant sur l'ensemble des sujets YAZ® : N = 451 Placebo : N = 442	Pourcentage de changement entre le début et la fin de l'étude			ISGA
	Lésions inflammatoires	Lésions non inflammatoires	Toutes les lésions	
	YAZ® : n = 450 Placebo : n = 442	YAZ® : n = 450 Placebo : n = 442	YAZ® : n = 450 Placebo : n = 442	YAZ® : n = 451 Placebo : n = 442
YAZ® par rapport au placebo[0]	-15,348 %	-18,091 %	-16,148 %	3,413[0]
IC à 95 %	-20,427 %, -10,268 %	-23,553 %, -12,629 %	-20,685 %, -11,612 %	2,146, 5,426
Valeur p	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001

Abréviations : IC = intervalle de confiance; ISGA = *Investigator Static Global Assessment*; N = nombre total; n = nombre de sujets

a Différence entre les moyennes ajustées pour les traitements (YAZ® moins le placebo)

b La valeur p, le rapport de cotes et les intervalles de confiance ont été calculés à partir de la statistique de Cochran-Mantel-Haenszel stratifiée en fonction du centre (après regroupement), en raison de la non-convergence du modèle de régression logistique.

Supplémentation en folates

Données démographiques et plan de l'étude

Le programme de développement clinique sur l'utilisation de YAZ PLUS pour l'amélioration du bilan en folates chez les femmes qui optent pour la contraception orale comportait une étude clinique menée aux États-Unis. Le Tableau 18 donne un aperçu de cette étude.

Tableau 11 – Aperçu de l'étude sur l'efficacité de YAZ PLUS pour l'amélioration du bilan en folates

Étude	Objectif et plan de l'étude	Voie d'administration/durée	Médicament à l'étude	N^bre de sujets[0]	Âge moyen (écart) [années]	IMC moyen [kg/m²]
310662	Efficacité/innocuité Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par substance active et en groupes parallèles	Orale/un comprimé médicinal par jour pendant 24 semaines	Produit étudié : YAZ PLUS (DRSP 3 mg + ÉE 0,02 mg + lévoméfolate calcique 0,451 mg et lévoméfolate calcique 0,451 mg)	285	24,8 (18-40)	24,1 ± 3,9
			Médicament de comparaison : YAZ® (DRSP 3 mg + ÉE 0,02 mg)	94	24,6 (18-39)	24,0 ± 3,6

Abréviations : IMC : indice de masse corporelle; DRSP = drospirénone; ÉE = éthinylestradiol; kg = kilogramme; m = mètre; mg = milligramme

a Analyse portant sur l'ensemble des sujets

Résultats des études

Étude 310662

L'étude 310662 est une étude multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par substance active et en groupes parallèles qui a été menée aux États-Unis. Les taux de folates dans le plasma et les globules rouges ont été étudiés pendant une période de 24 semaines de traitement par YAZ PLUS et par YAZ® seul chez des Américaines dont les aliments étaient enrichis en folates. Au total, 379 femmes en bonne santé de 18 à 40 ans chez qui il n'y avait pas de restrictions en ce qui a trait à la supplémentation en folates ont reçu YAZ PLUS (n = 285) ou YAZ® (n = 94). Les deux principaux critères d'évaluation étaient les taux de folates dans le plasma et les taux de folates dans les globules rouges après 24 semaines. La Figure 1 et la Figure 2 donnent les taux de folates dans le plasma et les globules rouges, respectivement, chez les sujets évaluables de chaque groupe de l'étude.

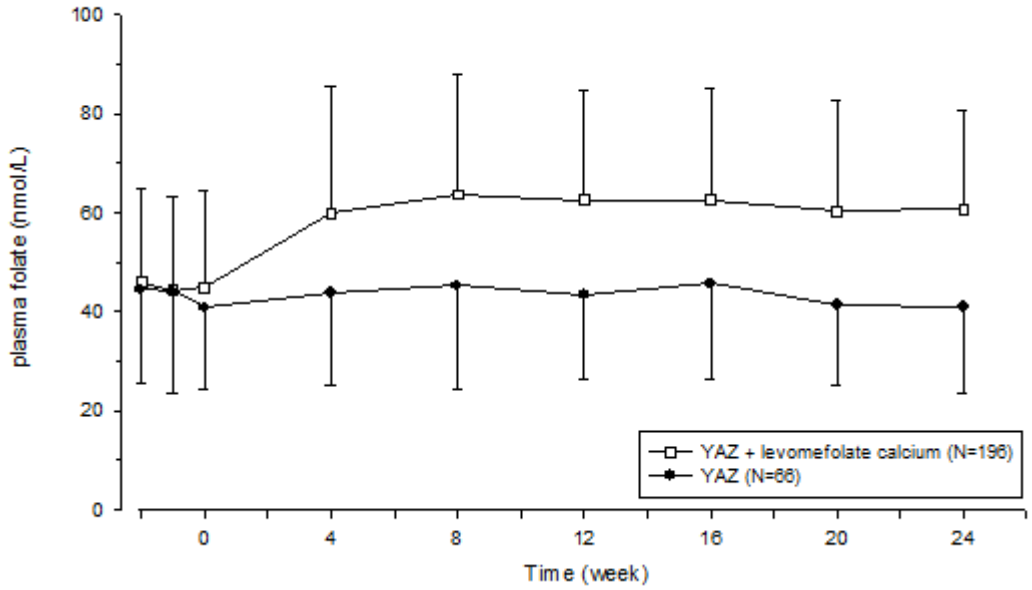


Figure 1 – Étude 310662 – Courbes de la concentration moyenne de folates dans le plasma en fonction du temps (et ÉT) après l'administration quotidienne de YAZ PLUS et YAZ®

La figure présente les moyennes arithmétiques des mesures effectuées toutes les quatre semaines ainsi que les écarts types (ÉT) arithmétiques, qui sont présentés dans une seule direction pour améliorer la lisibilité. Les données sont celles de l'analyse des populations per protocole.

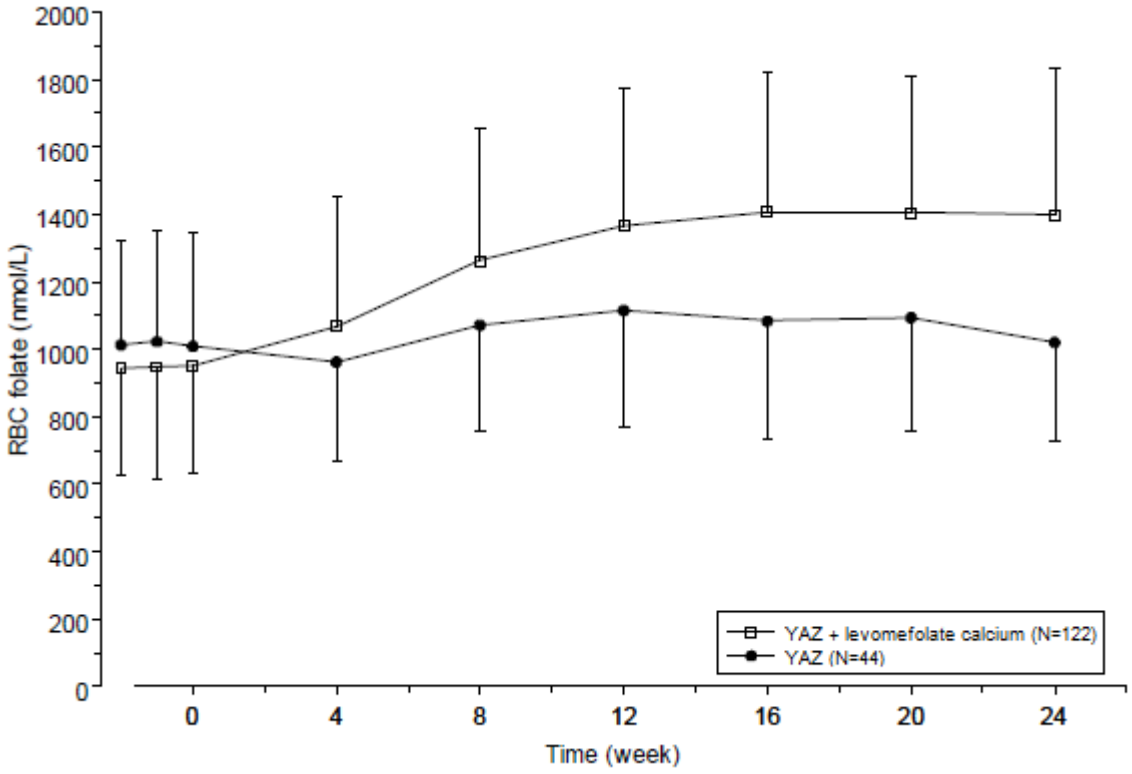


Figure 2 – Étude 310662 – Courbes de la concentration moyenne de folates dans les globules rouges en fonction du temps (et ÉT) après l'administration quotidienne de YAZ PLUS et YAZ®

La figure présente les moyennes arithmétiques des mesures effectuées toutes les quatre semaines ainsi que les écarts types (ÉT) arithmétiques, qui sont présentés dans une seule direction pour améliorer la lisibilité. Les données sont celles de l'analyse des populations per protocole et sont calculées selon le scénario B.

La possibilité de réduction de l'incidence des anomalies du tube neural (ATN) par la supplémentation en folates est bien établie, étant fondée sur les données probantes venant d'études contrôlées avec répartition aléatoire, d'études sur le terrain sans répartition aléatoire et d'études par observation sur l'acide folique. Par conséquent, les *Lignes directrices sur la nutrition pendant la grossesse à l'intention des professionnels de la santé* de Santé Canada et les *Directives cliniques* de La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) recommandent que les femmes en âge de procréation prennent au moins 0,4 mg (400 µg) par jour d'un supplément d'acide folique.

16 Toxicologie non clinique

Toxicité générale

La toxicité chronique de la drospirénone, administrée seule et en association à l'éthinylestradiol, a été évaluée après l'administration quotidienne par voie intragastrique des doses ci-dessous.

Tableau 19 – Études de toxicité chronique sur la drospirénone (DRSP) et l'éthinylestradiol (ÉE)

Espèce	N^bre^ par groupe	Dose (mg/kg/jour)			Durée du traitement
		DRSP + ÉE	DRSP seule	ÉE seul	
rat	25 F	--	0; 0,6; 3; 15	--	27 semaines
rat	20 F	0 + 0; 0,3 + 0,003; 3 + 0,03; 10 + 0,1	--	--	52 ou 53 semaines
singe	4 F	--	0; 0,2; 2; 10	--	27 semaines
singe	4 ou 5 F	0 + 0; 0,3 + 0,03; 3 + 0,3; 10 + 1	3; 1,0	0,03; 0,1	53 ou 54 semaines

Les manifestations liées aux composés ont en général été limitées aux effets pharmacologiques et aux effets pharmacologiques exagérés prévus après l'administration d'un progestatif ou d'une association œstroprogestative. Il n'y a pas eu d'effets toxiques sur les organes.

Les modifications observées après l'administration de drospirénone seule comprenaient les suivantes :
- modifications du métabolisme des lipides, des glucides et des protéines (rat : ≥ 1 mg/kg/jour)
- augmentation de la prise de poids et de la consommation de nourriture (rat : ≥ 3 mg/kg/jour)
- réduction du poids du foie accompagnée d'une baisse de la teneur du foie en glycogène (singe : ≥ 2 mg/kg/jour)
- augmentation du poids du foie accompagnée d'une augmentation de la teneur du foie en ADN et en protéines (rat : ≥ 50 mg/kg/jour)
- modifications de l'excrétion d'électrolytes (rat : ≥ 10 mg/kg/jour; singe : 10 mg/kg/jour)
- réduction du poids des ovaires (souris : 30 mg/kg/jour)
- réduction (souris : 30 mg/kg/jour) ou légère augmentation (singe : 10 mg/kg/jour) du poids des glandes surrénales
- modifications microscopiques des glandes endocrines cibles (souris : ≥ 3 mg/kg/jour; rat : ≥ 3 mg/kg/jour; singe : ≥ 0,2 mg/kg/jour).

On a observé une gamme d'effets œstrogéniques, progestatifs et antiminéralocorticoïdes liés aux composés après l'administration de l'association œstroprogestative à des souris femelles, des rates et des guenons.

On a en outre observé une inhibition de certains effets œstrogéniques (réduction du poids et de la consommation de nourriture [rat], modifications hématologiques [rat, singe] et augmentation du poids de l'utérus [souris]) et progestatifs (augmentation du poids et de la consommation de nourriture [rat]).

Des effets synergiques ont été observés chez la souris et le rat, dont atrophie des glandes interstitielles des ovaires et diminution de la masse du corps jaune et du nombre de cycles sexuels chez la souris et diminution du poids des ovaires et augmentation de l'activité de la N-déméthylase hépatique chez le rat. L'administration de l'association œstroprogestative à des rates et à des macaques irus a éliminé certains des effets associés à l'administration d'une seule des substances (modifications de la teneur en enzymes hépatiques du cytochrome P_{450}). Il y a eu un seul cas de toxicité manifeste, soit mort possiblement attribuable à la substance d'un macaque irus qui avait reçu l'association œstroprogestative (3 mg/kg de drospirénone + 0,03 mg/kg d'éthinylestradiol) pendant 11 semaines.

La surveillance toxicocinétique a révélé que, selon les valeurs de l'$ASC_{(0\text{-}24\ h)}$, les doses les plus fortes administrées chez la souris (30 mg/kg/jour), le rat (15 mg/kg/jour) et le singe (10 mg/kg/jour) n'ayant pas entraîné d'effets toxiques manifestes avaient produit une exposition systémique environ 10,6 fois (souris), plus de 12 fois (rat) et environ 22 fois (singe) plus élevée que celle produite par la dose thérapeutique chez l'humain.

Lévoméfolate calcique

On n'a pas observé d'effets cliniques indésirables ni pathologiques chez des rats des deux sexes qui avaient reçu jusqu'à 400 mg/kg de lévoméfolate calcique par jour pendant 13 semaines.

On n'a pas observé d'effets indésirables ayant une portée clinique après l'administration par voie orale de 5-MTHF-Ca (conglomérat racémique de 5-méthyl-tétrahydrofolate) pendant 26 semaines à des rats jusqu'à la dose de 120 mg/kg/jour et à des chiens jusqu'à la dose de 180 mg/kg/jour.

Génotoxicité

La drospirénone n'a pas eu d'effets mutagènes *in vitro* dans des cellules bactériennes (*Salmonella typhimurium, Escherichia coli)* ou de mammifères (lymphocytes humains, cellules de hamster chinois), tant en présence qu'en l'absence d'activation métabolique extrinsèque. La drospirénone n'a pas augmenté la quantité d'érythrocytes micronucléés *in vivo* après l'administration intragastrique d'une seule dose de 1 000 mg/kg à des souris.

À une concentration de 10 à 60 µg/ml, la drospirénone a augmenté de façon proportionnelle à la dose la synthèse imprévue d'ADN dans des hépatocytes primaires de rates *in vitro*. L'administration de 10 mg/kg/jour de drospirénone par voie intragastrique pendant 14 jours consécutifs a produit deux formes d'adduits à l'ADN dans le foie des rats et des rates. De faibles concentrations de trois adduits à l'ADN liés au composé ont également été observées dans le foie de souris femelles ayant reçu 10 mg/kg/jour de drospirénone, seule ou en association à 0,1 mg/kg/jour d'éthinylestradiol, au cours de l'étude sur le pouvoir carcinogène. Contrairement aux résultats obtenus chez les rongeurs, ceux d'une étude *in vitro* au cours de laquelle on a évalué 5 µg/ml de drospirénone dans des coupes de foie humain n'ont pas indiqué que la drospirénone entraînait la formation d'adduits à l'ADN dans les tissus humains. Comme on n'a pas observé de tumeurs hépatiques liées à la drospirénone chez la souris et le rat, cette interaction avec l'ADN dans le foie de rongeurs est d'une pertinence biologique douteuse pour l'évaluation des risques chez l'être humain.

La drospirénone n'a pas eu de pouvoir clastogène dans des lymphocytes humains *in vitro* à des concentrations qui étaient cytotoxiques ou précipitantes en présence ou en l'absence d'activation

métabolique extrinsèque. On n'a pas décelé d'adduits à l'ADN dans des hépatocytes primaires isolés chez des rates et incubés *in vitro* avec 3,62 μM de drospirénone tritiée.

Selon la plus forte dose administrée au cours du test du micronoyau souris, le taux spécifié de 0,1 % et l'ingestion maximum prévue chez l'humain de l'impureté que contient la dose quotidienne de drospirénone (3 mg), les résultats du test du micronoyau de souris montrent que la marge de sécurité est de 5×10^5.

Administrée par voie orale pendant cinq jours à des doses de jusqu'à 500 mg/kg/jour à des rats juvéniles au cours d'une étude de détermination posologique, la drospirénone n'a pas modifié les enzymes hépatiques sériques (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase et phosphatase alcaline). Par conséquent, on a jugé que la forte dose de 500 mg/kg/jour était une dose convenable et non hépatotoxique pour une recherche de foyers dans le foie des rats (qui a par la suite été annulée pour la drospirénone après l'obtention de données à long terme sur la drospirénone).

Lévoméfolate calcique

Chez le rat, le lévoméfolate calcique n'a pas été mutagène dans des cellules bactériennes ou de mammifères *in vitro* ou *in vivo* au cours d'un test du micronoyau, même après l'administration par voie orale d'une dose unique de 2 000 mg/kg.

Cancérogénicité

Le pouvoir carcinogène de la drospirénone, administrée seule et en association à l'éthinylestradiol, a été évalué chez des souris femelles et des rates.

Aucun signe d'action carcinogène n'a été observé chez la souris ni le rat après deux ans d'administration de la drospirénone seule. La mortalité a augmenté chez le rat à la plus forte dose de drospirénone. Cette réduction de la longévité du rat a été attribuée à une prise de poids consécutive à une augmentation de la consommation de nourriture. L'étude chez la souris n'a pas mis en évidence d'effets sur la survie après le traitement par la drospirénone.

Les effets tumorigènes de l'association médicamenteuse chez la souris ont été une augmentation, par rapport aux animaux témoins, de l'incidence des adénomes hypophysaires à toutes les doses, de l'incidence globale des tumeurs mammaires aux doses moyenne et faible et de l'incidence des adénocarcinomes utérins aux doses moyenne et élevée. Dans les groupes recevant l'éthinylestradiol seul, on a observé le même type de tumeurs (mais leur incidence était plus élevée, surtout dans le cas des tumeurs de l'hypophyse). Comme la drospirénone seule n'a pas eu d'effet tumorigène, le pouvoir tumorigène de l'association a été attribué à l'éthinylestradiol.

L'administration de l'association médicamenteuse à des rates a augmenté l'incidence des adénomes hépatiques à la plus forte dose et le nombre total de tumeurs du foie aux doses moyenne et élevée. Un effet tumorigène semblable sur le foie a été observé dans les groupes recevant de l'éthinylestradiol seul. Cet effet sur le foie a donc pu être attribué à l'activité de l'éthinylestradiol.

Chez les animaux recevant la plus faible dose de l'association œstroprogestative, il a semblé y avoir, par rapport au groupe témoin, une hausse de l'incidence des adénomes de l'endomètre accompagnée d'une baisse de l'incidence des adénocarcinomes de l'endomètre. Dans les groupes qui recevaient une dose moyenne ou une dose élevée de l'association œstroprogestative, il n'y a eu aucun cas d'adénome ni d'adénocarcinome de l'endomètre, c'est-à-dire que l'incidence des tumeurs utérines a été inférieure à celle observée chez les animaux témoins. Administré seul à une dose moyenne ou élevée, l'éthinylestradiol a

produit une franche augmentation de l'incidence de ces tumeurs utérines. Ainsi, la présence de drospirénone dans l'association médicamenteuse a semblé supprimer l'effet œstrogénique néfaste sur l'utérus. Le traitement par la plus forte dose d'éthinylestradiol a augmenté l'incidence des adénocarcinomes des glandes mammaires. Cet effet a lui aussi été complètement neutralisé par la drospirénone dans le groupe recevant l'association médicamenteuse.

Lévoméfolate calcique

On n'a pas mené d'études à long terme chez l'animal pour évaluer le pouvoir carcinogène du lévoméfolate calcique.

Toxicité pour la reproduction et le développement

La toxicité pour la reproduction de la drospirénone, administrée seule et en association à l'éthinylestradiol, a été évaluée chez le rat, le lapin et le singe.

Comme on pouvait s'y attendre compte tenu de l'activité pharmacologique d'une association œstroprogestative, on a observé des perturbations du cycle œstral et une altération passagère de la fertilité chez des rates qui avaient reçu pendant six semaines avant l'accouplement 5 mg/kg/jour de drospirénone et 0,05 mg/kg/jour d'éthinylestradiol ou plus. Les pertes pré- et post-implantation ont augmenté significativement quand 10 mg/kg/jour de drospirénone et 0,1 mg/kg/jour d'éthinylestradiol avaient été administrés à des rates pendant la phase de pré-implantation.

Il n'y a pas eu de signes de tératogénicité après l'administration par voie intragastrique de drospirénone, seule ou en association à l'éthinylestradiol, à des rates, à des lapines ou à des guenons avant l'accouplement ou pendant la gestation. Une toxicité maternelle liée aux composés, caractérisée par une réduction du gain de poids (rates) et par des vomissements occasionnels (guenons), a été observée. Chez des lapines gravides, de fortes doses de drospirénone (100 mg/kg/jour) ont produit une augmentation de l'incidence des avortements et chez des guenons, il y a eu une augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence des avortements avec toutes les doses de drospirénone. Chez des rates et des lapines recevant respectivement 15 et 100 mg/kg/jour de drospirénone, on a observé une embryotoxicité et de légers retards du développement fœtal (p. ex. retard de l'ossification des pieds, des sternèbres et des vertèbres; ossification incomplète du crâne; légère augmentation des anomalies viscérales).

Une virilisation des fœtus femelles (attribuée à l'éthinylestradiol) et une féminisation des fœtus mâles (attribuée à la drospirénone) ont été observées par suite de l'administration de l'association œstroprogestative à des rates gravides du 14^{e} au 21^{e} jour de la gestation, à partir de doses de 5 + 0,05 mg/kg et de 15 + 0,15 mg/kg, respectivement. En appliquant à des rates gravides les estimations de l'exposition de rates non gravides, on constate que l'administration de 15 mg/kg/jour de drospirénone produirait des concentrations plasmatiques au moins dix fois plus élevées que celles observées à l'état d'équilibre chez l'être humain après la prise du médicament.

L'administration de l'association médicamenteuse à des rates du 15^{e} jour de la gestation au 3^{e} jour du postpartum a prolongé ou empêché la parturition ou produit une parturition incomplète. Au cours de l'étude sur la toxicité péri- et postnatale chez le rat, le traitement du 15^{e} au 18^{e} jour de la gestation et du 1er au 22^{e} jour du postpartum a produit un retard proportionnel à la dose du développement postnatal (poids et paramètres physiques et fonctionnels) et une augmentation proportionnelle à la dose de la mortalité des descendants F1, ce qui a été attribué aux effets négatifs de la drospirénone et/ou de l'éthinylestradiol sur la lactogenèse et la sécrétion lactée.

Une réduction de la performance de reproduction des descendants F1 a été observée avec l'association de 45 mg/kg/jour de drospirénone à 0,45 mg/kg/jour d'éthinylestradiol, ce qui a été attribué à une altération du développement des organes sexuels chez les descendants mâles causée par l'activité antiandrogénique de la drospirénone.

On n'a pas observé de toxicité maternelle ou embryo-fœtale ni de tératogénicité après l'administration par voie orale de 100, 300 ou 1000 mg/kg/jour de lévoméfolate calcique à des rates gravides pendant l'organogenèse (du 5^{e} au 19^{e} jour de la gestation). Le 5-MTHF (conglomérat racémique de 5-méthyl-tétrahydrofolate) a été sans effet sur la fertilité, la performance de reproduction, la toxicité maternelle, le développement embryo-fœtal et le développement morphologique, physique ou comportemental des descendants quand il avait été administré aux mères (d'avant l'accouplement au 21^{e} jour de la lactation) à des doses de jusqu'à 360 mg/kg/jour. L'administration à des rates et à des lapines gravides pendant l'organogenèse de doses de 5-MTHF de jusqu'à 450 mg/kg/jour n'a pas causé de signes de toxicité embryo-fœtale ni de tératogénicité. Des signes de toxicité maternelle fondés sur la réduction de la prise de poids ont été observés chez les lapines à la dose de 450 mg/kg/jour. Au cours d'une étude péri/postnatale sur l'administration à des rates de doses de 5-MTHF de jusqu'à 360 mg/kg (du 15^{e} jour de la gestation au 21^{e} jour de la lactation), on n'a pas observé de toxicité maternelle ni d'effets sur le développement morphologique, physique ou comportemental des descendants.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrYAZ® PLUS

Comprimés de drospirénone, d'éthinylestradiol et de lévoméfolate calcique et comprimés de lévoméfolate calcique

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **YAZ PLUS**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **YAZ PLUS**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

- La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge, surtout chez les femmes de plus de 35 ans qui prennent un contraceptif hormonal. Le risque augmente également avec le nombre de cigarettes fumées. C'est pourquoi les fumeuses de plus de 35 ans ne devraient pas utiliser YAZ PLUS.
- Les pilules anticonceptionnelles NE CONFÈRENT AUCUNE PROTECTION contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/SIDA. Pour la protection contre les ITS, on recommande l'utilisation de condoms en latex ou en polyuréthanne ET de prendre des pilules anticonceptionnelles.

À quoi sert YAZ PLUS :

- Contraception
- Traitement de l'acné modérée chez les femmes d'au moins 14 ans qui peuvent prendre des pilules anticonceptionnelles et ont eu leurs premières règles.
- Amélioration des taux de folates chez les femmes qui optent pour un contraceptif oral.

Comment fonctionne YAZ PLUS :

Contraception

YAZ PLUS est une pilule anticonceptionnelle (contraceptif oral). Il est considéré comme un contraceptif oral combiné parce qu'il contient deux hormones sexuelles féminines : la drospirénone, qui est un progestatif et l'éthinylestradiol, un œstrogène. Les deux hormones sont synthétiques et semblables à celles qui sont produites par votre organisme. YAZ PLUS agit de deux façons :

1. en empêchant la libération mensuelle d'un ovule par les ovaires;
2. en modifiant le mucus produit par le col de l'utérus, ce qui ralentit le déplacement des spermatozoïdes dans le mucus et l'utérus.

Traitement de l'acné

YAZ PLUS réduit les taux d'androgènes dans l'organisme. Les androgènes peuvent causer une surproduction de sébum (matière grasse) par les glandes cutanées, ce qui entraîne l'acné. YAZ PLUS agit en bloquant les effets des androgènes dans la glande.

Amélioration des taux de folates

Le lévoméfolate calcique augmente les taux de folates chez les femmes qui veulent utiliser un contraceptif oral.

Efficacité des pilules anticonceptionnelles combinées

L'efficacité des pilules anticonceptionnelles combinées pour prévenir la grossesse est de plus de 99 % si :

- la pilule est prise **CONFORMÉMENT AUX DIRECTIVES DU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**;
- la pilule contient au moins 20 microgrammes d'œstrogène.

Un taux d'efficacité de 99 % veut dire que si 100 femmes prenaient des pilules anticonceptionnelles pendant un an, il y aurait un cas de grossesse.

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

Autres méthodes de contraception

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

Le tableau ci-dessous donne les taux de grossesse associés à divers types de méthodes de contraception, y compris l'absence de méthode de contraception. Le taux de grossesse correspond au nombre de femmes sur 100 qui concevraient au cours d'une période d'un an.

Nombre de grossesses pour 100 femmes par année :

Pilule combinée	moins de 1 ou 2
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Condom et mousse ou gel spermicide	1 à 6
Pilule minidosée	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme et mousse ou gel spermicide	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge et spermicide	3 à 28
Cap cervical et spermicide	5 à 18
Abstinence périodique (méthode rythmique), tous les types	2 à 20
Pas de méthode de contraception	60 à 85

Les taux de grossesse varient beaucoup parce que toutes les femmes n'utilisent pas les diverses méthodes avec autant de soin ni de régularité. Cette observation ne s'applique pas aux DIU, qui sont implantés dans l'utérus.

Les ingrédients de YAZ PLUS sont :

Ingrédients médicinaux : drospirénone, éthinylestradiol et lévoméfolate calcique

Ingrédients non médicinaux :

- Comprimés roses (contenant des hormones) : β-cyclodextrine, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose 5 cP, hypromellose 5 cP, lactose monohydraté, macrogol 6000, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et talc
- Comprimés orange pâle (sans hormone) : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose 5 cP, hypromellose 5 cP, lactose monohydraté, macrogol 6000, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et talc

YAZ PLUS se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

- Comprimés roses : 3 mg de drospirénone, 0,02 mg d'éthinylestradiol et 0,451 mg de lévoméfolate calcique
- Comprimés orange pâle (sans hormone) : 0,451 mg de lévoméfolate calcique (folate)

Les comprimés YAZ PLUS sont offerts selon un schéma thérapeutique de 28 jours. Une plaquette alvéolée contient 24 comprimés pelliculés ronds roses contenant des hormones et 4 comprimés pelliculés ronds orange pâle ne contenant pas d'hormones.

N'utilisez pas YAZ PLUS dans les cas suivants :

- Vous avez ou avez déjà eu des caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs
- Vous avez ou avez déjà eu une inflammation ou une enflure des veines
- Vous avez ou avez déjà eu un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une crise cardiaque
- Vous avez ou avez déjà eu des problèmes de santé qui modifient l'afflux de sang au cerveau
- Vous avez ou avez déjà eu une coronaropathie (p. ex. douleur à la poitrine), ou un trouble qui pourrait être un signe avant-coureur d'AVC (comme un accident ischémique transitoire ou un léger AVC réversible)
- Vous avez ou avez déjà eu une maladie des valvules cardiaques accompagnée de complications
- Vous avez ou avez déjà eu des problèmes de santé graves ou multiples qui vous rendent plus sujette à la formation de caillots de sang dans les veines ou les artères, notamment :
    - vous avez ou avez déjà présenté une hypertension artérielle grave
    - vous avez des troubles héréditaires ou acquis du système de coagulation sanguine (p. ex. une mutation du facteur V de Leiden)
    - vous avez ou avez déjà eu un diabète accompagné de complications
    - vous avez ou avez déjà eu des taux très élevés de cholestérol ou de triglycérides dans le sang
    - vous fumez et avez plus de 35 ans
    - vous souffrez ou avez déjà souffert de migraines
    - vous devez subir une intervention chirurgicale lourde
    - vous devez ou avez dû garder le lit pendant une longue période
- Vous prenez l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, pour le traitement de l'hépatite C. L'utilisation de ces médicaments avec YAZ PLUS pourrait entraîner des troubles hépatiques
- Vous avez ou avez déjà présenté une jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau)
- Vous avez une maladie du foie ou une tumeur du foie
- Vous avez ou avez déjà eu un cancer du sein ou de l'utérus ou autre cancer œstrogénodépendant connu ou soupçonné
- Vous avez ou avez déjà eu un saignement vaginal inhabituel et inexpliqué
- Vous avez ou avez déjà subi une perte de la vue causée par une maladie des vaisseaux sanguins des yeux
- Vous êtes enceinte ou croyez l'être
- Vous avez ou avez déjà présenté une inflammation du pancréas associée à des taux élevés de matières grasses dans le sang
- Vous avez une maladie des reins
- Vous avez une maladie des glandes surrénales
- Vous êtes allergique à la drospirénone, à l'éthinylestradiol, au lévoméfolate calcique ou à tout

ingrédient de YAZ PLUS ou de son contenant

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser YAZ PLUS, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- vous fumez
- vous avez un excès de poids
- vous avez déjà eu une maladie des seins (p. ex. bosses dans les seins) ou avez des antécédents familiaux de cancer du sein
- vous êtes atteinte de diabète
- vous avez une maladie du cœur
- vous avez des antécédents de convulsions/d'épilepsie
- vous avez des antécédents de dépression
- vous portez des verres de contact
- vous avez des fibromes utérins (tumeurs bénignes de l'utérus)
- vous allaitez
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé
- vous souffrez d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin telle que maladie de Crohn ou colite ulcéreuse
- vous souffrez du syndrome hémolytique et urémique
- vous souffrez d'anémie drépanocytaire
- vous avez des problèmes des valvules cardiaques et/ou un rythme cardiaque irrégulier
- vous souffrez d'une carence en vitamine B_{12}, par exemple en raison d'une alimentation pauvre en vitamine B_{12}, comme un régime végétarien strict, ou parce que vous avez des antécédents de chirurgie gastro-intestinale ou de certains types de gastrite
- vous souffrez d'un trouble appelé œdème de Quincke héréditaire ou avez déjà présenté une enflure de parties du corps comme les mains, les pieds, le visage ou les voies aériennes

Autres mises en garde :

- **Bilans de santé et examens**
  - Pendant que vous prenez YAZ PLUS, vous consulterez régulièrement votre professionnel de la santé. Il pourrait :
    - vous faire passer une analyse sanguine pour vérifier votre taux de potassium. Cette analyse doit être faite pendant le premier mois de la prise de YAZ PLUS;
    - prendre votre pression sanguine;
    - faire un examen des seins, du foie, de l'abdomen et du bassin, y compris un test de Papanicolaou.
  - Vous devez consulter votre professionnel de la santé dans les trois mois suivant l'examen initial et, par la suite, au moins une fois par année.
  - Informez votre professionnel de la santé dans les cas suivants :
    - vous devez subir des examens de laboratoire, car YAZ PLUS peut modifier les résultats de certaines analyses sanguines;
    - vous prenez YAZ PLUS, car les folates peuvent masquer une carence en vitamine B_{12};
    - vous prenez quotidiennement des suppléments de folates, car YAZ PLUS contient l'équivalent de 0,4 mg d'acide folique.

- **Interventions chirurgicales**
- Informez votre professionnel de la santé si vous devez subir une chirurgie lourde. Il vous dira de cesser de prendre YAZ PLUS un mois avant la chirurgie et de ne pas prendre YAZ PLUS pendant un certain temps après la chirurgie ou pendant la période où vous devrez garder le lit.
    - Si vous consultez un autre professionnel de la santé, dites-lui que vous prenez YAZ PLUS.
- **Taux élevés de potassium dans le sang**
    - YAZ PLUS est une pilule anticonceptionnelle qui contient un œstrogène, un progestatif et une vitamine (lévoméfolate calcique). Le progestatif que contient YAZ PLUS porte le nom de drospirénone et peut accroître le taux de potassium dans le sang.
    - Vous ne devez pas prendre YAZ PLUS si vous êtes atteinte d'un trouble qui altère l'équilibre hydrique et minéral dans l'organisme (comme une maladie des reins, du foie ou des glandes surrénales), car cela pourrait causer de graves problèmes de santé, entre autres des problèmes cardiaques.
    - D'autres médicaments peuvent également accroître le taux de potassium. Voir ci-dessous la section intitulée **Les produits suivants pourraient interagir avec YAZ PLUS** pour connaître la liste des médicaments qui peuvent avoir un effet sur votre taux de potassium.
- **Problèmes de peau**
    - YAZ PLUS peut causer le chloasma (taches gris-brun sur le visage), surtout si vous avez déjà eu ce trouble de la peau.
    - Évitez l'exposition au soleil ou aux rayons ultraviolets pendant que vous prenez YAZ PLUS si vous avez déjà fait un chloasma.
- **Grossesse et allaitement**
    - **Prise au cours de la grossesse**
        - Ne prenez pas YAZ PLUS si vous êtes enceinte.
        - Consultez votre professionnel de la santé immédiatement si vous tombez enceinte ou si vous croyez l'être pendant que vous prenez YAZ PLUS, car, dans une telle situation, la prise de ce médicament comporte des risques dont vous devez discuter avec votre professionnel de la santé.
        - Suppléments de folates :
            - Si vous pouvez concevoir, il est recommandé de prendre au moins 0,4 mg d'acide folique par jour pour réduire le risque d'avoir un enfant qui présente un type rare de malformation congénitale (appelé anomalie du tube neural).
            - Si vous êtes enceinte ou prévoyez concevoir, votre professionnel de la santé pourra vous renseigner sur la supplémentation en folates qui s'impose lorsque vous cessez de prendre YAZ PLUS.
    - **Prise pendant l'allaitement**
        - Vous ne devez pas utiliser YAZ PLUS si vous allaitez.
        - On sait que les hormones que contient YAZ PLUS passent dans le lait maternel. Cela peut provoquer un jaunissement de la peau et une augmentation du volume des seins chez votre enfant. Ces hormones peuvent aussi réduire votre production de lait maternel.
        - Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception qui pourraient vous convenir.
    - **Prise après une grossesse, une fausse couche ou un avortement**
        - Votre professionnel de la santé déterminera le délai à respecter avant de commencer à prendre YAZ PLUS après un accouchement, une fausse couche ou un avortement.

- **Grossesse après l'arrêt de la prise de YAZ PLUS**
  - Vous devriez avoir vos règles quand vous cesserez de prendre YAZ PLUS. Vous devez attendre les règles suivantes avant de concevoir. Ainsi, la date du début de la grossesse pourra être déterminée avec plus d'exactitude.
  - Le professionnel de la santé pourra vous recommander une méthode de contraception à utiliser dans l'intervalle.

YAZ PLUS peut entraîner des effets secondaires graves, dont les suivants :

- **Caillots de sang dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau**
  - La drospirénone, le progestatif que contient YAZ PLUS, pourrait être associée à un plus grand risque de caillots de sang que certains autres progestatifs (y compris le lévonorgestrel). Parlez à votre professionnel de la santé des options qui s'offrent à vous.
  - Le risque de caillot semble augmenter avec la dose d'œstrogènes. Votre professionnel de la santé veillera à ce que vous preniez la plus faible dose d'œstrogènes possible.
  - L'incidence des caillots de sang est plus élevée chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal. La formation de caillots de sang est l'effet secondaire grave le plus courant des pilules anticonceptionnelles. Ces caillots sanguins peuvent entraîner la mort ou une invalidité. Le risque de formation de caillots de sang est particulièrement élevé pendant la première année où une femme prend un contraceptif hormonal ou recommence à prendre le même ou un autre contraceptif hormonal.
  - Des caillots peuvent se former dans de nombreuses régions de l'organisme. Lorsqu'un caillot se forme dans un vaisseau sanguin de l'œil, cela peut causer une cécité ou une diminution de l'acuité visuelle, ou s'il se forme dans un vaisseau qui alimente en sang un bras ou une jambe, cela peut causer des lésions dans le membre ou entraîner la perte du membre.
  - Vous devez être attentive aux symptômes et aux signes d'effets secondaires graves (voir **Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard**). Téléphonez sans tarder à votre professionnel de la santé s'ils surviennent.
- **Cancer du sein, cancer du col de l'utérus ou tumeurs du foie**
  - YAZ PLUS peut accroître le risque de cancer du sein, de cancer du col de l'utérus ou de tumeurs du foie. Ces cancers peuvent mettre la vie en danger ou entraîner la mort.
- **Cancer du sein**
  - Votre risque de cancer du sein augmente avec l'âge et si vous avez des antécédents familiaux marqués de cancer du sein (mère ou sœur).
  - Certaines femmes qui prennent YAZ PLUS risquent davantage de présenter un cancer du sein. Les autres facteurs pouvant augmenter le risque de cancer du sein sont notamment :
    - le surpoids;
    - le fait de n'avoir pas eu d'enfant;
    - une première grossesse à terme tard dans la vie;
    - la prise prolongée de la pilule anticonceptionnelle (plus de huit ans);
    - le fait d'avoir commencé tôt à prendre la pilule anticonceptionnelle.
  - Il est recommandé de passer un examen annuel des seins effectué par un professionnel de la santé. Demandez conseil à votre professionnel de la santé sur l'auto-examen régulier des seins.

- **Cancer du col de l'utérus**
    - Votre risque de cancer du col de l'utérus est accru si vous avez une infection persistante par le virus du papillome humain (VPH).
- **Tumeurs du foie**
    - Le risque de tumeurs du foie augmente avec la durée de l'utilisation de contraceptifs hormonaux.
    - Ces tumeurs sont extrêmement rares.
- **Maladie de la vésicule biliaire**
    - Chez les femmes qui prennent des pilules anticonceptionnelles, il y a un plus grand risque de maladie de la vésicule biliaire exigeant une chirurgie au cours de l'année suivant le début de la prise des pilules.
    - Le risque de maladie de la vésicule biliaire peut doubler après quatre à cinq années d'utilisation.
- **Saignements vaginaux**
    - Au cours des trois premiers mois de la prise de YAZ PLUS, vous pourriez avoir de légères pertes de sang, c'est-à-dire des saignements vaginaux entre les règles. Ceux-ci disparaissent en général par la suite. S'ils ne disparaissent pas, adressez-vous à votre professionnel de la santé ou à un professionnel de la clinique.
-

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec YAZ PLUS :

- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, y compris la primidone, la phénytoïne, les barbituriques, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate
- les médicaments qui peuvent réduire les taux de folates, y compris le méthotrexate, le triméthoprime, la sulfasalazine, le triamtérène, la cholestyramine et les antiépileptiques énumérés ci-dessus
- les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, y compris la rifampicine et la rifabutine
- les médicaments utilisés pour traiter les infections à VIH, y compris le ritonavir et la névirapine
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, y compris la pénicilline, les tétracyclines, la clarithromycine et l'érythromycine
- un médicament utilisé pour prévenir les rejets d'organes, appelé cyclosporine
- les médicaments utilisés pour traiter l'hépatite C, notamment :
    - l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir, avec ou sans dasabuvir
    - le bocéprévir et le télaprévir
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, y compris la griséofulvine, le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole et le voriconazole
- les médicaments pour la réduction des taux de cholestérol, y compris le clofibrate
- les médicaments utilisés pour le traitement de certaines maladies du cœur ou l'hypertension, y compris le diltiazem et le vérapamil
- les médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline
- la prednisone, un médicament utilisé pour traiter de nombreuses affections différentes comme l'asthme, les réactions allergiques et l'arthrite
- les sédatifs et les hypnotiques, des médicaments utilisés pour provoquer ou maintenir le sommeil, y compris les benzodiazépines, les barbituriques, l'hydrate de chloral, le glutéthimide et le méprobamate
- un médicament contre la douleur appelé mépéridine

- les médicaments utilisés pour traiter la dépression, y compris la clomipramine
- un médicament pour le traitement de la sclérose en plaques appelé tizanidine
- un médicament pour le traitement de l'asthme appelé théophylline
- les médicaments susceptibles d'accroître les taux de potassium
    - anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pris à long terme contre l'arthrite ou d'autres problèmes (p. ex. ibuprofène, naproxène ou autres)
    - diurétiques d'épargne potassique (spironolactone et autres) utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (haute pression) et la rétention d'eau
    - suppléments de potassium
    - inhibiteurs de l'ECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II contre l'hypertension (p. ex. captopril, énalapril, lisinopril, losartan, valsartan, irbésartan ou autres)
    - héparine, utilisée pour fluidifier le sang et prévenir les caillots sanguins
- certains suppléments alimentaires, y compris la vitamine B_{12} et l'acide folique
- les antiacides, utilisés pour traiter les brûlures d'estomac. Vous devez les prendre 2 heures avant ou après la prise de YAZ PLUS
- le millepertuis commun, un produit à base d'herbes médicinales employé principalement dans le traitement des humeurs dépressives
- le jus de pamplemousse

Certains médicaments peuvent réduire l'efficacité contraceptive des pilules anticonceptionnelles ou augmenter la fréquence des saignements intermenstruels. YAZ PLUS peut aussi interagir avec d'autres médicaments.

Vous devez aussi dire à tout autre professionnel de la santé qui vous prescrit un autre médicament que vous prenez YAZ PLUS. Il pourra vous dire si vous devez utiliser une méthode de contraception supplémentaire et, le cas échéant, pendant combien de temps.

Comment utiliser YAZ PLUS :

1. **Lisez ces directives**
    - avant de commencer à prendre les pilules, et
    - en cas de doute sur ce que vous devez faire.
2. Prenez les pilules exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de lui, sans quoi, vous pourriez concevoir.
3. Déterminez avec votre professionnel de la santé ou un professionnel de la clinique quel jour vous convient le mieux pour entamer la première plaquette de pilules.
4. Vous devriez utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. condoms en latex ou en polyuréthanne et mousse ou gel spermicide) pendant les **7 premiers jours** du premier cycle de prise des pilules au cas où vous oublieriez de prendre des pilules pendant que vous vous habituez à les prendre.
5. **Les vomissements, la diarrhée ou certains médicaments**, tels que les antibiotiques, peuvent réduire l'efficacité des pilules. Utilisez une méthode supplémentaire, comme des condoms en latex ou en polyuréthanne et une mousse ou un gel spermicide, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre professionnel de la santé ou vous rendre à la clinique.
6. Consultez votre professionnel de la santé dans les trois mois suivant l'examen initial et, par la suite, au moins une fois par année.
7. **Si un professionnel de la santé vous prescrit un traitement médical quelconque, ne manquez pas de lui dire que vous prenez des pilules anticonceptionnelles.**

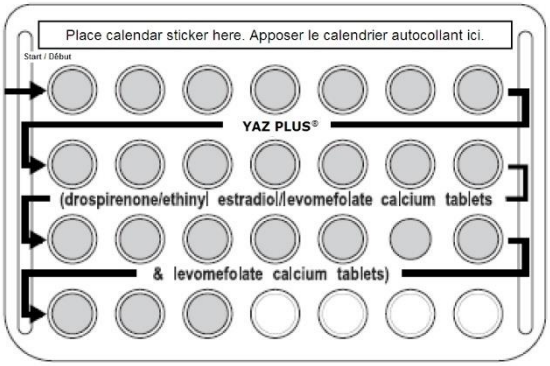
8. Votre professionnel de la santé vous conseillera sur le délai à respecter avant de commencer à prendre la pilule anticonceptionnelle après un accouchement, une fausse couche ou un avortement thérapeutique.
9. **Vous pouvez prendre la pilule anticonceptionnelle de façon ininterrompue (sans période de repos).**
10. **Si vous avez d'autres questions, téléphonez à votre professionnel de la santé ou à la clinique.**

MODE D'EMPLOI

Avant de commencer :

- **vérifiez la plaquette.** La plaquette de pilules **YAZ PLUS** contient 28 pilules.
- **examinez aussi** la plaquette pour savoir 1) où commencer et 2) l'ordre dans lequel les pilules doivent être prises (suivez les flèches).

YAZ PLUS (plaquette de 28 pilules) : 24 pilules roses « actives » contenant des hormones à prendre pendant 24 jours et 4 pilules orange pâle ne contenant pas d'hormones à prendre pendant 4 jours. Vous devez prendre les pilules orange pâle, car elles contiennent des folates.



(Traduction de l'illustration ci-dessus)

(comprimés de drospirénone/d'éthinylestradiol/de lévoméfolate calcique et comprimés de lévoméfolate calcique)

Prise de YAZ PLUS

1. **Le premier jour de vos règles (saignements) est le jour 1 du cycle.** Votre professionnel de la santé peut vous conseiller sur le moment où commencer à prendre YAZ PLUS. Vous devrez commencer à prendre les pilules le jour 1 (premier jour de vos règles) ou le premier dimanche après le début de vos règles. Si vos règles commencent un dimanche, prenez votre première pilule ce jour-là.
2. **Prenez une pilule à peu près à la même heure chaque jour pendant 28 jours.**
   - Essayez d'associer la prise de la pilule à une activité quotidienne, comme un repas ou le coucher.
   - Ne sautez pas de prises même si vous avez des saignements entre les règles ou si vous avez mal au cœur (nausées).
   - Ne sautez pas de prises même si vous n'avez pas très souvent de relations sexuelles.
3. La plaquette de pilules devrait être vide après 28 jours. Vous devez prendre les pilules orange pâle, car elles contiennent des folates. Vous devriez avoir vos règles au cours des 4 derniers jours du cycle de 28 jours.
4. Une fois toutes les 28 pilules prises, entamez une autre plaquette de pilules le lendemain, **sans aucun jour de pause**. Prenez 1 pilule par jour. Ne prenez aucun jour de pause entre les plaquettes.

Passage d'une autre méthode de contraception à YAZ PLUS

- Si vous passez d'une autre méthode de contraception, demandez à votre professionnel de la santé quand commencer à prendre YAZ PLUS.

Dose habituelle

Prenez 1 pilule par jour, en commençant par la pilule rose. Ensuite, lorsque vous avez pris les 24 pilules roses, prenez 1 pilule orange pâle par jour pendant 4 jours.

Surdose

Les symptômes de surdosage peuvent comprendre nausées, vomissements ou saignements vaginaux. Il peut même y avoir un saignement de retrait chez les jeunes filles qui n'ont pas eu leurs premières règles si elles prennent accidentellement le produit médicinal.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de YAZ PLUS, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une pilule, il se peut que vous ayez de légères pertes de sang, même si vous prenez plus tard la pilule oubliée. Vous pourriez également avoir un peu mal au cœur les jours où vous prenez 2 pilules pour compenser un oubli.

Si vous oubliez de prendre une pilule à un moment quelconque du cycle, vous pourriez concevoir. Le risque de grossesse est plus élevé :

- si vous entamez une plaquette plus tard que prévu;
- si vous oubliez de prendre des pilules peu après avoir entamé une plaquette ou quand la plaquette est presque vide.

En cas d'oubli

Le tableau qui suit vous indique ce qu'il faut faire en cas d'oubli, en fonction du moment où vous entamez la plaquette et du nombre de pilules oubliées. Faites correspondre le nombre de pilules oubliées en fonction du jour de début de votre type de plaquette de pilules.

Début le dimanche	**Début un autre jour**
Oubli de 1 pilule rose à un moment quelconque	
Prenez la pilule oubliée aussitôt que vous y pensez et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre 2 pilules le même jour.	
Oubli de 2 pilules roses de suite	
Deux premières semaines : 1. Prenez 2 pilules le jour où vous réalisez votre oubli et 2 pilules le lendemain. 2. Prenez ensuite 1 pilule par jour jusqu'à ce que vous finissiez la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours suivant l'oubli des pilules.	

Début le dimanche	Début un autre jour
Troisième et quatrième semaines 1. Continuez de prendre 1 pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours suivant l'oubli des pilules. 4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. **Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre professionnel de la santé ou à la clinique.**	**Troisième et quatrième semaines** 1. Jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre le jour même. 2. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours suivant l'oubli des pilules. 3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. **Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre professionnel de la santé ou à la clinique.**
Oubli de 3 pilules roses de suite ou plus	
N'importe quand au cours du cycle 1.Continuez de prendre 1 pilule par jour jusqu'au dimanche. 2.Le dimanche, jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre. 3.Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours suivant l'oubli des pilules. 4.Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. **Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre professionnel de la santé ou à la clinique.**	**N'importe quand au cours du cycle** 1. Jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre le jour même. 2. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours suivant l'oubli des pilules. 3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. **Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre professionnel de la santé ou à la clinique.**

REMARQUE : Si vous oubliez de prendre certaines des 4 pilules orange pâle ne contenant pas d'hormones (qui contiennent des folates) pendant la 4e semaine, jetez-les en prenant les précautions voulues. Continuez ensuite de prendre 1 pilule par jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide. Il n'est pas nécessaire d'employer une autre méthode de contraception.

Ayez toujours sous la main :

- une autre méthode de contraception (tels condoms en latex ou en polyuréthanne et mousse ou gel spermicide) pour le cas où vous oublieriez des pilules, et
- une plaquette de pilules supplémentaire.

Si vous oubliez plus de 1 pilule deux mois de suite, parlez à votre professionnel de la santé ou un professionnel de la clinique de moyens qui pourraient vous faciliter la prise des pilules ou de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de YAZ PLUS

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez YAZ PLUS. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- nausées

- vomissements
- douleur aux seins, sensibilité, augmentation du volume, écoulement
- acné
- démangeaisons
- migraine
- étourdissements
- labilité émotionnelle (changements soudains de l'état émotionnel sans raison)
- crampes menstruelles douloureuses
- maux de tête
- infection vaginale à levures
- douleur dorsale
- nervosité
- éruption cutanée
- symptômes gastro-intestinaux (crampes abdominales et ballonnement)
- assombrissement de la peau (surtout du visage)
- modifications de l'appétit
- modifications de la libido (pulsion sexuelle)
- chute des cheveux
- perte ou gain de poids
- infertilité temporaire après l'arrêt du traitement
- difficulté à porter des verres de contact
- irritation ou infections vaginales
- infections ou inflammation des voies urinaires
- infections des voies respiratoires supérieures, y compris rhume, bronchite, écoulement nasal, nez bouché, mal de gorge, etc.
- insomnie
- symptômes pseudo-grippaux
- allergie
- fatigue
- fièvre
- diarrhée
- flatulence
- pousse excessive de poils sur le visage, la poitrine, le ventre ou les jambes
- hypertension (haute pression)

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Thromboembolie artérielle, infarctus du myocarde (caillot de sang dans une artère, crise cardiaque) : douleur thoracique constrictive, gêne, pression, lourdeur, sensation de constriction ou de plénitude dans la poitrine, le thorax, le bras ou sous le corps du sternum; douleur irradiant au dos, à la mâchoire, à la gorge, au bras ou à l'estomac; sensation de plénitude, d'indigestion ou d'étouffement; transpiration, nausées, vomissements ou étourdissements, faiblesse, anxiété ou essoufflement extrême; battements de cœur rapides ou irréguliers; douleur, enflure ou léger bleuissement des extrémités soudains et abdomen aigu			✓
Caillot de sang dans un œil : perte partielle ou totale soudaine de la vue ou vision double			✓
Bosse dans les seins		✓	
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans les jambes) : douleur et/ou enflure d'un mollet ou le long d'une veine de la jambe, douleur ou sensibilité de la jambe parfois ressentie seulement en station debout ou pendant la marche, augmentation de la sensation de chaleur dans la jambe touchée et rougeur ou décoloration de la peau de la jambe			✓
Dépression : humeur triste persistante			✓
Œdème (rétention d'eau) : enflure inhabituelle des extrémités		✓	
Jaunisse : coloration jaune de la peau ou des yeux			✓
Lésions hépatiques : douleur abdominale, nausées ou vomissements ou masse abdominale		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans les poumons) : douleur vive à la poitrine pouvant être aggravée par l'inspiration profonde, toux avec expectoration de sang; apparition soudaine d'un essoufflement ou d'une respiration rapide; sentiment d'anxiété; grave sensation de tête légère ou graves étourdissements; battements de cœur rapides ou irréguliers			✓
Accident vasculaire cérébral : mal de tête ou vomissements graves soudains ou qui s'aggravent; trouble de la démarche, étourdissements ou perte de l'équilibre ou de la coordination soudains; perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise d'épilepsie; confusion ou troubles de la vue, de la parole ou de la compréhension soudains; faiblesse ou engourdissement soudain du visage, d'un bras ou d'une jambe			✓
Modifications des saignements vaginaux : saignement vaginal inattendu, saignements ou légères pertes de sang entre les règles, absence de règles ou de saignements intermenstruels		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Conservation

- Conserver YAZ PLUS à température ambiante (15 à 25 °C), dans son emballage original. Ne pas l'exposer à l'humidité ni à la chaleur.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux.
- Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Demandez à votre professionnel de la santé comment jeter les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Pour en savoir plus sur YAZ PLUS

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) et sur le site Web du fabricant (http://www.bayer.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-265-7382.

Le présent feuillet a été rédigé par :

Bayer Inc.
2920 Matheson Blvd East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6
Canada

Date d'approbation : 2025-07-08

© 2025, Bayer Inc.

® MC voir www.bayer.ca/tm-mc