

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrTRI-JORDYNA^{MC} 21
PrTRI-JORDYNA^{MC} 28

Comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol

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

USP

Contraceptif oral

Glenmark Pharmaceuticals Canada Inc.
1600 avenue Steeles Ouest,
Suite 407, Concord, ON
L4K 4M2

Date d'approbation initiale :
01 mars 2019

Dernière révision :
21 août 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 294286

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée.....	10
5 SURDOSAGE	11
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières.....	20
7.1.1 Femmes enceintes :.....	20
7.1.2 Allaitement :.....	20
7.1.3 Pédiatrie (< 16 ans) :	20
7.1.4 Gériatrie (> 65 ans) :.....	20
8 EFFETS INDÉSIRABLES	21
8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament	21
8.2 Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre des essais cliniques ..	22
8.5 Effets indésirables du médicament postcommercialisation.....	25
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	26
9.4 Interactions médicament-médicament	26
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	31
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	31

10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
10.1	Mode d'action	32
10.2	Pharmacodynamie	33
10.3	Pharmacocinétique.....	34
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		36
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	36
14	ESSAIS CLINIQUES.....	38
14.3	Études de biodisponibilité comparée	38
15	MICROBIOLOGIE.....	42
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	42
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	50
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		51

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les comprimés TRI-JORDYNA^{MC} sont indiqués pour :

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

2 CONTRE-INDICATIONS

- Épisode actuel ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques.
- États thrombophiliques connus.
- Épisode actuel ou antécédents d'affections cérébrales d'origine vasculaire.
- Épisode actuel ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie.
- Antécédents ou prodromes actuels de thrombose (p. ex. accident ischémique transitoire, angine de poitrine).
- Affection hépatique active, ou épisode actuel ou antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes.
- Administration concomitante avec un traitement contre le virus de l'hépatite C (VHC) associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- Carcinome du sein connu ou présumé.
- Carcinome de l'endomètre ou autre néoplasie œstrogénodépendante connue ou présumée.
- Saignement vaginal anormal d'étiologie inconnue.
- Toute lésion oculaire provenant d'une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel.
- Grossesse établie ou soupçonnée.
- Cardiopathie valvulaire avec complications.
- Ictère stéroïdodépendant, ictère cholestatique ou antécédents d'ictère gravidique.
- Migraines avec aura focale ou antécédents de la même pathologie.
- Épisode actuel ou antécédents de pancréatite si associée à une hypertriglycéridémie grave.
- Présence de facteurs de risque graves ou multiples de thrombose veineuse ou artérielle tels que :
 - valeurs persistantes de tension artérielle systolique ≥ 160 mm Hg ou de tension artérielle diastolique ≥ 100 mm Hg
 - prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que la mutation Leiden du facteur V avec résistance à la protéine C activée (PCA), un déficit en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S, une hyperhomocystéinémie (p. ex. due aux mutations MTHFR C677T ou A1298), une mutation G20210A du gène de la prothrombine, ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticardioline, anticoagulant lupique)
 - dyslipoprotéinémie grave
 - femme âgée de plus de 35 ans qui fume
 - diabète sucré avec atteinte vasculaire
 - chirurgie majeure associée à un risque accru de thromboembolie postopératoire
 - immobilisation prolongée
- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de sa formulation ou à un

composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir la section **4 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

La cigarette augmente le risque d'événement cardiovasculaire grave associé à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés. Ce risque augmente avec l'âge, particulièrement chez les femmes âgées de plus de 35 ans, et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les femmes âgées de plus de 35 ans qui fument ne doivent pas utiliser des contraceptifs oraux combinés, y compris TRI-JORDYNA^{MC} (voir ci-dessous la section **Cardiovasculaire**).

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTES SUR LA FAÇON DE PRENDRE LES CONTRACEPTIFS ORAUX

1. LISEZ CES INSTRUCTIONS

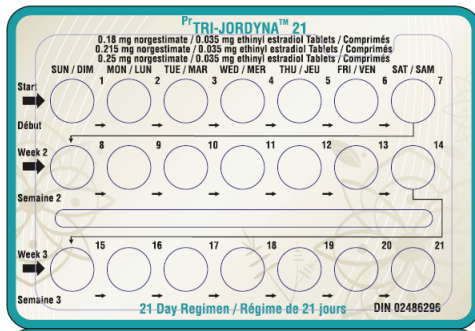
- avant de commencer à prendre la pilule;
- chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

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

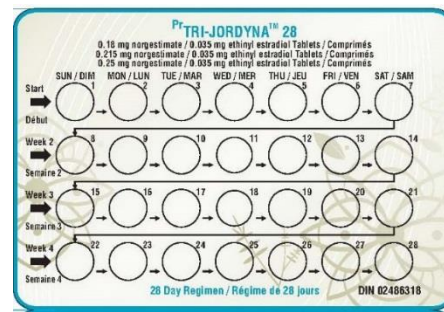
- **Plaquette de 21 pilules** : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et aucune pilule à prendre pendant une semaine ou
- **Plaquette de 28 pilules** : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et sept pilules inactives (sans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

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

Plaquette de 21 jours



Plaquette de 28 jours



- Il pourrait être préférable d'utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) pendant les sept premiers jours du premier cycle d'utilisation de la pilule. Il s'agit là d'une méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos pilules, le temps de vous y habituer.
- En cas de traitement médical quelconque, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux.**
- DE NOMBREUSES FEMMES ONT DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU TACHETURES OU ONT LA NAUSÉE AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS.** Si vous vous sentez malade, n'arrêtez pas de prendre la pilule; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. Si la situation ne s'améliore pas, consultez votre médecin ou votre clinique.
- LE FAIT D'OMETTRE DE PRENDRE VOTRE PILULE PEUT ÉGALEMENT CAUSER DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU TACHETURES,** même si vous prenez plus tard les pilules manquantes. Vous pouvez également avoir la nausée les jours où vous prenez deux pilules pour rattraper les pilules omises.
- SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE VOS PILULES, À QUELQUE MOMENT QUE CE SOIT, VOUS POUVEZ DEVENIR ENCEINTE. VOUS COUREZ LE PLUS GRAND RISQUE DE DEVENIR ENCEINTE :**
 - lorsque vous commencez une plaquette en retard;
 - lorsque vous omettez de prendre des pilules au début ou à la toute fin de la plaquette.
- ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR SOUS LA MAIN :**
 - UNE MÉTHODE DE CONTRACEPTION AUXILIAIRE** (comme des préservatifs en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous omettez de prendre vos pilules;
 - UNE AUTRE PLAQUETTE PLEINE.**
- SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU LA DIARRHÉE, OU SI VOUS PRENEZ CERTAINS MÉDICAMENTS,** notamment des antibiotiques, vos pilules pourraient ne pas être aussi efficaces qu'elles devraient l'être. Utilisez une méthode auxiliaire, comme des préservatifs en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou votre clinique.
- SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE,** discutez avec votre

médecin, ou le personnel de votre clinique, des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

11. SI VOUS NE TROUVEZ PAS ICI LA RÉPONSE À VOS QUESTIONS, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.

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

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

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

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

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

2. SI VOUS UTILISEZ :

Une plaquette de 21 JOURS :

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

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

Une plaquette de 28 JOURS :

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

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

MODE D'EMPLOI DE LA PLAQUETTE DE 21 JOURS ET DE 28 JOURS

SUIVEZ CE MODE D'EMPLOI ATTENTIVEMENT :

La plaquette de pilules indique dimanche comme jour de début de prise de vos pilules. Si vous commencez à prendre les pilules un autre jour que dimanche, retirez l'autocollant de jours approprié parmi les autocollants fournis et placez l'autocollant sur les jours de la semaine pré-imprimés.

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

OU

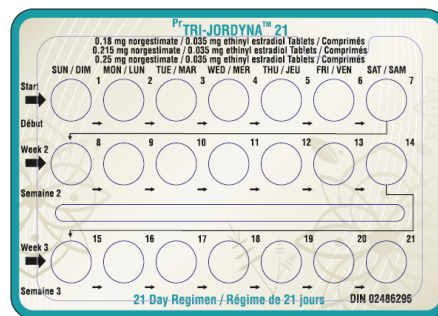
Début jour 5 : Sur la plaquette de pilules, apposez l'étiquette de jours qui commence par le jour qui représente le cinquième jour suivant le début de votre menstruation. (Comptez 5 jours, y compris la première journée de votre menstruation.) Par exemple, si la première journée de votre menstruation est un samedi, apposez l'étiquette de jours qui commence par **MER** sur les jours de la semaine pré-imprimés.

OU

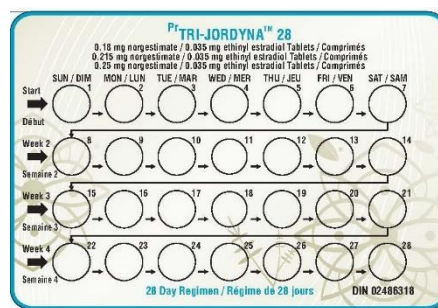
Début le dimanche : Aucune étiquette de jours n'est nécessaire. La plaquette est imprimée pour commencer un dimanche (le premier dimanche qui suit le début de votre menstruation; si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules ce jour-là).

2. Assurez-vous d'aligner l'étiquette de jours avec les pilules. Le fait d'avoir l'étiquette affichant les jours de la semaine apposée sur la plaquette vous rappellera qu'il faut prendre votre pilule tous les jours
3. Pour commencer à prendre les pilules, prenez celle qui se trouve dans le cercle (à côté du mot **DÉBUT**). Cette pilule devrait correspondre à la journée de la semaine à laquelle vous prenez votre première pilule.

Plaquette de 21 jours



Plaquette de 28 jours



Pour retirer la pilule, poussez-la à travers le fond de la plaquette.

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

QUE FAIRE DURANT LE MOIS

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

4.4 Administration

Recommandations spéciales concernant l'administration

Utilisation après une naissance

Étant donné le risque accru de thromboembolies (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique**), la prise de TRI-JORDYNA^{MC} par les femmes qui choisissent de ne pas allaiter ne doit débuter que quatre semaines après l'accouchement. La possibilité d'une ovulation et d'une conception avant l'instauration du traitement doit également être considérée.

Utilisation après un avortement ou une fausse couche

Après un avortement ou une fausse couche survenant avant 20 semaines de gestation, la prise de TRI-JORDYNA^{MC} peut débuter immédiatement. Une méthode supplémentaire de contraception n'est pas nécessaire. Pour information, l'ovulation peut survenir dans les 10 jours qui suivent un avortement ou une fausse couche.

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

4.5 Dose oubliée

QUE FAIRE SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE DES PILULES

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

DÉBUT UN DIMANCHE OMISSION D'UNE PILULE	DÉBUT UN AUTRE JOUR OMISSION D'UNE PILULE
Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.	Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.
OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE	OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE
Deux premières semaines 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours qui suivent l'omission. Troisième semaine 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours qui suivent l'omission. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.	Deux premières semaines 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours qui suivent l'omission. Troisième semaine 1. Jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours qui suivent l'omission. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.
OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE	OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE

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

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

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

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

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

5 SURDOSAGE

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

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 POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique et dosage	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés 0,18 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol 0,215 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol 0,25 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol	Comprimés contenant des hormones : lactose monohydraté, povidone K-30, amidon pré-gélatinisé, dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, eau purifiée et talc. Colorant : Bleu clair (0,215 mg / 0,035 mg) et comprimés bleus (0,25 mg / 0,035 mg) : Laque d'aluminium bleu FD&C n° 2-5625 Les comprimés inertes contiennent : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, amidon pré-gélatinisé, eau purifiée et talc. Colorant : Laque d'aluminium bleu FD&C n° 2-5625, laque d'aluminium jaune D&C n° 10.

Les comprimés TRI-JORDYNA^{MC} sont présentés comme suit :

Régime de 21 jours :

- 7 comprimés BLANCS – BLANC CRÈME contenant 0,18 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol
- 7 comprimés BLEU PÂLE contenant 0,215 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol
- 7 comprimés BLEUS contenant 0,25mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol

Régime de 28 jours :

- 7 comprimés BLANCS – BLANC CRÈME contenant 0,18 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol
- 7 comprimés BLEU PÂLE contenant 0,215 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol
- 7 comprimés BLEUS contenant 0,25 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol
- 7 comprimés VERT PÂLE contenant des ingrédients inertes

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Interrompre le traitement dès le premier signe de l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- A. Troubles thromboemboliques ou cardiovasculaires** tels que : thrombophlébite, embolie pulmonaire, affection vasculaire cérébrale, ischémie myocardique, thrombose mésentérique ou thrombose rétinienne.
- B. Les états qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire** (p. ex., immobilisation après un accident ou alitement pendant une longue maladie). D'autres méthodes non hormonales de contraception doivent être utilisées jusqu'à ce que l'utilisatrice reprenne ses activités normales. Quant à l'utilisation des contraceptifs oraux lorsqu'on envisage une intervention chirurgicale, voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires.**
- C. Troubles visuels, partiels ou complets.**
- D. Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques.**
- E. Céphalée intense d'origine inconnue ou aggravation des migraines existantes.**
- F. Augmentation des crises d'épilepsie.**

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

Bien que le risque de morbidités graves et de mortalité soit réduit chez les femmes en bonne santé sans facteurs de risque sous-jacents, l'utilisation de COC est associée à des risques accrus de plusieurs affections graves : infarctus du myocarde, thromboembolie, accident vasculaire cérébral, néoplasie hépatique et affection de la vésicule biliaire. Ce risque de morbidités et de mortalité augmente de manière significative s'il est associé à d'autres facteurs de risque tels que l'hypertension, les hyperlipidémies, l'obésité et le diabète. D'autres exemples d'affections médicales qui ont été associées à des événements indésirables concernant le système circulatoire comprennent : lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladie intestinale inflammatoire chronique (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse), drépanocytose, cardiopathie valvulaire et fibrillation auriculaire.

L'apparition ou l'aggravation des affections présentées ci-dessous ont été signalées durant la grossesse ou lors de la prise de COC, bien qu'un lien direct n'ait pas été clairement établi avec la prise de COC. Ces affections sont : porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gestationis et perte auditive liée à l'otospongiose.

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

Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer du sein

Pour le cancer du sein, l'âge et des antécédents familiaux marqués constituent les facteurs de risque les plus importants. Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme tardive. Les groupes de femmes à risque accru d'être atteintes d'un cancer du sein avant la ménopause sont les utilisatrices de longue date de

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

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

Cancer du col de l'utérus

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

Carcinome hépatocellulaire

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

Cardiovasculaire

Facteurs prédisposant à la coronaropathie

Le tabagisme augmente le risque d'événement cardiovasculaire grave et de mortalité associé à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés. Ce risque augmente avec l'âge, particulièrement chez les femmes âgées de plus de 35 ans, et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les femmes âgées de plus de 35 ans qui fument ne doivent pas utiliser des contraceptifs oraux combinés, y compris TRI-JORDYNA^{MC}.

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

Chez les femmes non fumeuses et à faible risque, de n'importe quel âge, les avantages de l'utilisation des contraceptifs oraux l'emportent sur le faible risque de maladie cardiovasculaire que l'on pourrait attribuer aux préparations à faible teneur en œstrogène. Par conséquent, on peut leur prescrire des contraceptifs oraux jusqu'à l'âge de la ménopause.

Hypertension

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

une tension artérielle normale ou d'une femme déjà hypertendue (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**).

On a signalé une augmentation de la tension artérielle chez les femmes qui prennent des COC. Cette augmentation était plus susceptible de survenir chez les femmes plus âgées ou à la suite d'une utilisation prolongée.

Endocrine et métabolique

Diabète

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

Lipides et autres effets métaboliques

Sous contraceptifs oraux, une petite proportion de femmes présentera des modifications lipidiques indésirables. Chez les femmes aux dyslipidémies non maîtrisées, un autre type de contraception devrait être utilisé (voir également la section **2 CONTRE-INDICATIONS**). Les élévations des triglycérides plasmatiques peuvent conduire à une pancréatite et à d'autres complications.

Gastro-intestinal

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

Génito-urinaire

Saignement vaginal

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

Fibromes

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

Hématologique

Thrombose et thromboembolie veineuses et artérielles

Thrombose et thromboembolie veineuses

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

Comparativement à sa non-utilisation, l'utilisation d'un contraceptif oral combiné (COC), quel qu'il soit, s'accompagne d'une augmentation du risque de TEV. Le risque supplémentaire de TEV est au plus élevé durant la première année qu'une femme utilise un contraceptif oral combiné ou reprend un traitement par un COC identique ou différent (suite à un intervalle de quatre semaines ou plus sans prise de pilule). Ce risque accru est moindre que celui de TEV associé à la grossesse, lequel se situe à environ 60 cas pour 100 000 grossesses. La TEV est mortelle dans 1 à 2 % des cas.

Si l'on suspecte une prédisposition héréditaire ou acquise à la thromboembolie veineuse, la patiente doit être adressée à un spécialiste pour conseil avant qu'une décision soit prise par rapport à l'utilisation d'un COC quelconque.

Thrombose et thromboembolie artérielles

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

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

Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse ou artérielle ou d'accident vasculaire cérébral

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

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

Post-partum

Étant donné que le post-partum immédiat est associé à un risque accru de thromboembolie, les contraceptifs oraux ne devraient être instaurés qu'à l'issue des quatre premières semaines

suivant l'accouchement, chez les femmes qui choisissent de ne pas allaiter (voir **4 POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI, Recommandations spéciales concernant l'administration**).

Après un avortement/une fausse couche

Après un avortement ou une fausse couche survenant à 20 semaines ou plus de gestation, les contraceptifs hormonaux peuvent être instaurés au jour 21 après l'avortement ou au premier jour des premières menstruations spontanées, selon ce qui vient d'abord (voir **4 POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI, Recommandations spéciales concernant l'administration**).

Hépatique/biliaire/pancréatique

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

Ictère

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

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

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

Affection de la vésicule biliaire

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

Nodules hépatiques

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

Hépatite C

L'utilisation de TRI-JORDYNA^{MC} doit être interrompue avant de commencer un traitement contre le virus de l'hépatite C (VHC) associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir **2 CONTRE-INDICATIONS** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Au cours d'études cliniques portant sur l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, les cas de hausses du taux d'ALAT de 5 à plus de 20 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été significativement plus fréquents chez les femmes en bonne santé et les

femmes infectées par le VHC prenant des médicaments à base d'éthinylestradiol tels que les COC. On conseille aux médecins de consulter les renseignements thérapeutiques des traitements contre le VHC associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir utilisés en concomitance pour en savoir plus sur comment reprendre des comprimés TRI-JORDYNA^{MC}.

Immunitaire

Œdème de Quincke

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

Surveillance et tests de laboratoire

Examen clinique et suivi

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

Le premier examen de contrôle doit avoir lieu après trois mois d'utilisation. Par la suite, un examen doit être effectué au moins une fois par an, ou plus fréquemment si indiqué. L'examen annuel doit comporter les mêmes vérifications et tests effectués au moment de l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations de l'Atelier canadien sur le dépistage du cancer du col utérin. Selon ces recommandations, les femmes chez qui deux frottis de Papanicolaou consécutifs donnent des résultats négatifs pourraient subir cette épreuve tous les trois ans jusqu'à l'âge de 69 ans.

Prélèvements de tissus

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

Neurologique

Migraine et céphalée

L'apparition ou l'exacerbation d'une migraine ou l'apparition d'une céphalée inhabituelle récurrente, persistante ou intense, exigent l'interruption de la prise de contraceptifs oraux et un bilan étiologique. Les femmes présentant des céphalées migraineuses, en particulier celles avec aura, et prenant des contraceptifs oraux peuvent être à risque accru d'accident vasculaire cérébral (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**).

Ophthalmologique

Troubles oculaires

Les femmes enceintes ou qui prennent des contraceptifs oraux peuvent faire un œdème de la cornée, ce qui peut entraîner des troubles de la vue et modifier la tolérance à l'égard des

lentilles cornéennes, surtout si ces dernières sont de type rigide. Les lentilles souples ne posent habituellement pas de problème. En présence de troubles oculaires ou d'une tolérance réduite à l'égard des lentilles, on peut conseiller un arrêt temporaire ou permanent du port des lentilles cornéennes.

Lésions oculaires

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

Considérations périopératoires

Complications thromboemboliques postchirurgicales

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

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

Psychiatrique

Troubles de l'émotivité

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

Fonction sexuelle/reproduction

Aménorrhée

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

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

Les femmes ayant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou

d'irrégularité menstruelle peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après que le traitement aux œstroprogestatifs a pris fin.

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

Retour à la fécondité

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

Réduction d'efficacité

L'efficacité des COC peut diminuer en cas de pilules oubliées, de troubles gastro-intestinaux ou de médicaments concomitants (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Peau

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes :

TRI-JORDYNA^{MC} est contre-indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient pendant la prise de TRI-JORDYNA^{MC}, il faut interrompre la prise de pilule. Toutefois, en cas de conception accidentelle au cours de l'utilisation des contraceptifs oraux, aucune donnée concluante n'indique que l'œstrogène et le progestatif, contenus dans le contraceptif oral, auront un effet sur le développement de l'enfant.

7.1.2 Allaitement :

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

7.1.3 Pédiatrie (< 16 ans) :

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

7.1.4 Gériatrie (> 65 ans) :

L'utilisation de TRI-JORDYNA^{MC} n'est pas indiquée chez la femme après la ménopause.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament

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

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

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

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

	Syndrome de Raynaud
	Éruption hémorragique
	Porphyrie
	Acné
	Séborrhée
	Pemphigoïde (herpès gestationis)
	Urticaire
	Œdème de Quincke
SNC :	Migraine
	Dépression
	Céphalées
	Nervosité
	Étourdissements
	Modifications de la libido
	Chorée
Métabolique :	Réduction de la tolérance aux hydrates de carbone
	Modifications pondérales (perte ou gain)
	Modifications de l'appétit
Gastro-intestinal :	Symptômes gastro-intestinaux (comme des crampes abdominales ou des ballonnements)
	Colite
	Pancréatite
Hépatobiliaire :	Ictère cholestatique
	Syndrome de Budd-Chiari
Oculaire :	Intolérance aux verres de contact
	Modification de la courbure cornéenne (accentuation)
	Cataractes
	Névrite optique
	Thrombose rétinienne
Urinaire :	Insuffisance rénale
	Syndrome hémolytique et urémique
	Syndrome rappelant la cystite
Autres :	Rhinite
	Troubles auditifs

8.2 Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés lors des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

L'innocuité des comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol USP a été évaluée chez 4 826 femmes saines en âge de procréer ayant reçu au moins une dose de comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol USP comme méthode contraceptive dans le cadre de 6 essais cliniques, dont 2 étaient randomisés et activement contrôlés et 4 étaient ouverts et non contrôlés. Dans 3 essais, les participantes ont été observées pendant une période pouvant atteindre 24 cycles, tandis que dans 2 autres, elles ont été observées pendant une période

pouvant atteindre 12 cycles, et dans un autre essai, elles ont été observées pendant une période pouvant atteindre 6 cycles. Les effets indésirables du médicament signalés le plus souvent, soit par plus de 5 % des participantes, comprenaient les céphalées, les douleurs aux seins et les infections vaginales. Les effets indésirables du médicament signalés par au moins 1 % des patientes traitées par les comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol USP dans le cadre de ces essais sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Effets indésirables du médicament signalés par au moins 1,0 % des femmes traitées par les comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol USP dans le cadre de 6 essais cliniques sur ce produit

Classe de systèmes-organes	%
Effet indésirable	(n = 4 826)
Infections et infestations	
Infection vaginale	7,1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rétention liquidienne	1,4
Effets psychiatriques	
Modifications de l'humeur	2,1
Nervosité	1,8
Dépression	1,7
Troubles du système nerveux	
Céphalées	31,7
Migraines	1,9
Troubles gastro-intestinaux	
Douleurs abdominales	3,1
Douleurs gastro-intestinales	2,5
Flatulence	1,5
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
Urticaires	1,4
Troubles des organes de reproduction et du sein	
Douleurs aux seins	7,4
Écoulement génital	3,2
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	
Œdème	1,0
Analyses	
Gain pondéral	2,3

D'autres effets indésirables du médicament signalés par moins de 1,0 % des femmes traitées par les comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol USP (n = 4 826) dans le cadre des essais cliniques décrits ci-dessus sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Effets indésirables du médicament signalés par au moins 1,0 % des femmes traitées par comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol USP dans le cadre de 6 essais cliniques sur ce produit

Classe de systèmes-organes
Effet indésirable
Troubles du métabolisme et de la nutrition
Augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit, fluctuations pondérales, troubles de l'appétit
Troubles psychiatriques
Trouble de la libido
Troubles vasculaires
Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Alopécie, éruption cutanée commune, décoloration de la peau, érythème
Troubles des organes de reproduction et du sein
Grossissement des seins, écoulement des seins, irrégularité menstruelle, troubles menstruels
Analyses
Perte de poids

Dans le cadre des essais précités sur les comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol USP, les détails sur des effets indésirables particuliers liés au médicament, notamment nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux (signalés sous la forme de nausées ou de vomissements), dysménorrhée, métrorragie, saignement de retrait anormal, aménorrhée et syndrome prémenstruel, ont été sollicités ou déterminés à chaque cycle d'après des données sur les caractéristiques des cycles ou des saignements, au moyen, par exemple, de calendriers menstruels ou de journaux de patientes. Ces effets indésirables ne sont pas présentés dans les tableaux 2 et 3, étant donné que l'incidence de chacun d'entre eux a été signalée pour chaque cycle de traitement et qu'aucune incidence globale par femme n'a été rapportée pour l'ensemble de l'essai. En général, les événements sollicités sont associés à des taux de déclaration plus élevés que ceux ayant été signalés de façon spontanée par les participantes.

Le tableau 4 présente les effets indésirables, liés au médicament, signalés par cycle par au moins 1 % des femmes traitées par les comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol USP au cours du cycle 1. À l'exception du syndrome prémenstruel et de la dysménorrhée, l'incidence de ces effets indésirables a été plus élevée au cycle 1 et a diminué par la suite au cours des cycles de traitement suivants. L'incidence du syndrome prémenstruel est demeurée relativement stable dans le temps. L'incidence de la dysménorrhée est demeurée relativement stable avec une légère diminution dans le temps (selon les données sur l'incidence recueillies au cours des cycles 1, 3, 6, 12, et 24).

Tableau 4 : Effets indésirables du médicament signalés par au moins 1 % des femmes traitées par les comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol USP au cours du cycle 1 dans le cadre de 6 essais cliniques (sauf disposition contraire) sur ce produit

Classe de systèmes-organes Effet indésirable	Total des femmes ¹ (N)	Cycle 1 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Trouble gastro-intestinal ^{2,3}	1 779	25,9
Nausée ⁴	850	19,1
Vomissements ⁴	850	5,3
Troubles des organes de reproduction et du sein		
Dysménorrhée ⁵	2 675	37,0
Syndrome prémenstruel ⁵	2 673	32,0
Métrorragie	2 912	22,7
Saignement vaginal anormal	2 912	14,8
Aménorrhée ⁴	2 334	1,1

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

² D'après les résultats tirés de 2 essais.

³ Déclarés comme nausées et vomissements.

⁴ D'après les résultats tirés de 3 essais.

⁵ D'après les résultats tirés de 5 essais.

8.5 Effets indésirables du médicament postcommercialisation

Les effets indésirables du médicament qui ont d'abord été signalés dans le cadre de la surveillance postcommercialisation de norgestimate/d'éthinylestradiol (NGM/EE) sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Effets indésirables du médicament signalés de façon spontanée dans le cadre de la surveillance postcommercialisation de NGM/EE

Infektions et infestations

Infection des voies urinaires

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris les kystes et les polypes)

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

Troubles du système immunitaire

Réaction anaphylactique, hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Dyslipidémie

Troubles psychiatriques

Anxiété, insomnie

Troubles du système nerveux

Accident vasculaire cérébral, syncope, convulsion, paresthésie, étourdissements

Affections oculaires

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

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Vertige

Troubles cardiaques

Infarctus du myocarde, tachycardie, palpitations

Troubles vasculaires

Thromboembolie artérielle, thrombose veineuse profonde, bouffées de chaleur, thrombose veineuse¹

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Embolie pulmonaire, dyspnée

Troubles gastro-intestinaux

Pancréatite, distension abdominale, diarrhée, constipation

Troubles hépatobiliaires

Hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Œdème de Quincke, érythème noueux, hirsutisme, sueurs nocturnes, hyperhidrose, réaction de photosensibilité, urticaires, prurit, acné

Troubles musculosquelettiques, osseux et du tissu conjonctif

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

Troubles des organes de reproduction et du sein

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Douleur à la poitrine, asthénie

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration simultanée de contraceptifs oraux et d'autres médicaments peut modifier la réaction prévue pour chacun des médicaments (voir tableaux 6 et 7). La réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux, le cas échéant, touchera plus vraisemblablement les préparations à faible dose.

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

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

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 6 : Médicaments pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux

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

Classe de composé	Médicament	Mécanisme proposé	Intervention suggérée
	Phénobarbital Phénytoïne Primidone Rufinamide Topiramate		
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation entérohépatique, hyperactivité intestinale.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Rifabutine Rifampicine	Accélération du métabolisme des progestatifs. Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Perturbation de la circulation entérohépatique.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux et augmenter le risque d'ictère cholestatique.	
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode.
Hypo-cholestérolémiant	Cholestyramine	Peut accélérer l'élimination et altérer l'efficacité.	
	Clofibrate	Diminution de taux sériques élevés de triglycérides et de cholestérol; ce qui réduit l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs du CYP3A administrés en association avec des médicaments contre le VIH/sida	Cobicistat	Peut réduire l'efficacité des contraceptifs à base d'œstrogène.	Utiliser une autre association de médicaments ou une autre méthode.
Inhibiteurs de la protéase du VHC	Bocéprévir Télaprévir	Mécanisme non confirmé; pourrait être causé par un effet sur les transporteurs gastro-intestinaux qui entraînerait une diminution de l'ASC de l'éthinylestradiol.	La coadministration de télaprévir ou de bocéprévir a entraîné une diminution de l'exposition à l'éthinylestradiol. Utiliser des méthodes additionnelles de contraception non hormonale en cas de coadministration.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Nelfinavir Ritonavir Inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.

Classe de composé	Médicament	Mécanisme proposé	Intervention suggérée
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Benzodiazépines Barbituriques Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode ou des contraceptifs oraux à dose plus élevée.
Autres médicaments	Phénylbutazone Antihistaminiques Analgésiques Antimigraineux Vitamine E Modafinil	On a signalé une réduction non confirmée de l'efficacité des contraceptifs oraux.	
	Bosentan	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Envisager de passer à une méthode contraceptive non hormonale ou ajouter une méthode de barrière à la contraception orale.
	Colésévélam	On a observé qu'un séquestrant des acides biliaires utilisé en concomitance avec un contraceptif hormonal oral combiné, réduisait de manière significative l'ASC de l'éthinylestradiol.	Prendre le contraceptif 4 heures avant la prise du colésévélam.
	(fos)aprépitant	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser une autre méthode.

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

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

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

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Anticonvulsivants	Tous	Une rétention hydrosodée peut augmenter les risques de crises convulsives.	Utiliser une autre méthode.
	Lamotrigine	Des taux de lamotrigine considérablement réduits (en raison de l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine) peuvent provoquer des accès de crises convulsives.	Modifier la dose du médicament au besoin.
Médicaments antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utiliser des œstroprogestatifs à faible dose ou une autre méthode. Surveiller la glycémie.
Hypotenseurs	Guanéthidine et méthylidopa	Les œstrogènes sont responsables d'une rétention sodique; les progestatifs n'ont aucun effet.	Utiliser des contraceptifs oraux à faible dose d'œstrogène ou utiliser une autre méthode.
	Bêtabloquants	Augmentation de l'effet du médicament (ralentissement du métabolisme).	Modifier la dose du médicament au besoin. Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Accélération du métabolisme et de la clairance rénale.	Il sera peut-être nécessaire d'augmenter la dose du médicament.
	Antipyrine	Altération du métabolisme.	Diminuer la dose du médicament.
	Acide salicylique	Réduction possible des taux plasmatiques (en raison de l'induction de la glucuronidation).	Utiliser avec prudence.
	AAS	L'AAS peut avoir moins d'effet chez les utilisatrices à court terme de contraceptifs oraux.	Chez les patientes recevant un traitement à long terme par l'AAS, une augmentation de la dose peut s'avérer nécessaire.
Acide aminocaproïque		Théoriquement, un état d'hypercoagulabilité peut se produire parce que les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter d'utiliser ces deux médicaments en même temps.
Bêtamimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Modifier la dose du médicament au besoin. La cessation des contraceptifs oraux peut mener à une activité excessive du médicament.
Caféine		Accroissement des effets de la caféine par suite d'une altération du métabolisme hépatique de la caféine.	Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes	Prednisone Prednisolone	Augmentation importante des taux sériques.	Il pourra être nécessaire de diminuer la dose.
Cyclosporine		Il peut y avoir une augmentation de la concentration des taux de cyclosporine et une hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourra être nécessaire de diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		On a signalé que les contraceptifs oraux altéraient le métabolisme	Il pourra être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
		des folates.	ou de prendre un supplément.
Mépéridine		Possibilité d'une augmentation de l'effet analgésique et d'une dépression du SNC par suite d'un ralentissement du métabolisme de la mépéridine.	Utiliser cette combinaison avec prudence.
Morphine		Diminution des taux de morphine (en raison de l'induction de la glucuronidation).	Utiliser avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments semblables	Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémique de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou utiliser des contraceptifs oraux à plus faible dose. Si une galactorrhée ou une hyperprolactinémie se présente, utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs de la pompe à protons	Oméprazole	Augmentation possible des taux plasmatiques d'oméprazole (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Effet accru (accélération du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
	Témazépam	Diminution du taux plasmatique de témazépam (due à l'induction de la glucuronidation).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Diminution de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les taux de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (d'autres éventuellement)	Accroissement des effets secondaires, p. ex. dépression.	Utiliser avec prudence.
Vitamine B12		On a signalé que les contraceptifs oraux réduisaient le taux sérique de vitamine B12.	Il pourra être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou de prendre un supplément.
Autre	Sélégiline	Augmentation possible des taux plasmatiques de sélégiline (en raison de l'inhibition du CYP).	Éviter l'emploi concomitant de ce médicament.
	Tizanidine	Augmentation possible des taux plasmatiques de tizanidine (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence.
	Voriconazole	Augmentation possible des taux plasmatiques de voriconazole (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence.

On a étudié la coadministration de plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. ritonavir) et de plusieurs inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. névirapine) avec des contraceptifs hormonaux oraux combinés. Or des changements importants (augmentations et diminutions) de l'ASC moyenne de l'œstrogène et du progestatif, ainsi qu'un risque de modification du métabolisme hépatique, ont été notés dans certains cas. L'efficacité et l'innocuité des contraceptifs oraux peuvent être compromises. Les professionnels de la santé

devraient consulter la monographie de chacun des inhibiteurs de la protéase du VIH pour de plus amples renseignements sur les interactions médicamenteuses de ces produits.

Augmentation des taux hormonaux plasmatiques liée à la coadministration d'autres médicaments :

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

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

Coadministration contre-indiquée

Il a été montré que l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (produits médicamenteux antiviraux à action directe) sont associés à une hausse du taux d'ALAT de 5 à plus de 20 fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez les femmes en bonne santé et les femmes infectées par le VHC prenant des médicaments à base d'éthinylestradiol tels que les COC (voir **2 CONTRE-INDICATIONS** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique**).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

A.	<i>Fonction hépatique</i>	
	Épreuve à la bromosulfophtaléine (BSP)	Augmentation modérée
	AST (SGOT) et GGT	Augmentation minimale
	Phosphatase alcaline	Augmentation variable
	Bilirubine sérique	Augmentation, particulièrement dans les états favorables ou associés à l'hyperbilirubinémie
B.	<i>Coagulation Tests</i>	
	Facteurs II, VII, IX, X, XII et XIII	Augmentation
	Facteur VIII	Légère augmentation
	Agrégation et adhérence	Légère augmentation en présence des agents agrégants

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

Lipoprotéines

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

Gonadotrophines

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Contraception orale

Le principal mécanisme d'action des comprimés norgestimate et d'éthinylestradiol est l'inhibition de l'ovulation. De plus, d'autres effets de leur administration (p. ex. une modification de l'endomètre et l'épaississement de la glaire cervicale) semblent entraver l'implantation de l'œuf et la conception.

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

Acné

L'acné est une maladie de la peau liée au taux d'androgènes et présentant une étiologie plurifactorielle. L'augmentation du taux sérique de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (PPSS), qui est le vecteur principal de la testostérone chez la femme, est l'indicateur d'un effet antiandrogène potentiel lié à l'utilisation des contraceptifs oraux. Il a été démontré que l'usage

combiné de l'éthinylestradiol et du norgestimate augmente le taux sérique de PPSS tout en diminuant le taux de testostérone chez les femmes en bonne santé. La combinaison d'éthinylestradiol et de norgestimate que contiennent TRI-JORDYNA^{MC} est associée à une diminution de l'intensité de l'acné faciale chez les femmes en bonne santé qui présentent ce problème.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Contraception orale

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

Acné

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

10.2 Pharmacodynamie

Dans toutes les études, on a constaté que le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol élevait les concentrations des HDL. L'association norgestimate-éthinylestradiol a présenté une

androgénie minimale. Les concentrations de protéine porteuse des stéroïdes sexuels ont été augmentées, et la testostérone n'a pas été facilement déplacée de ses récepteurs par le norgestimate.

10.3 Pharmacocinétique

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

Absorption :

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

		Comprimés bleus de 0,250 mg de norgestimate x 2	Comprimés bleu pâle de 0,215 mg de norgestimate x 2	Comprimés blancs de 0,180 mg de norgestimate x 2
$C_{max} \pm \text{ÉT}$	- Norgestimate - Éthinylestradiol	278 ± 140 pg/mL 119 ± 50 pg/mL	529 ± 220 pg/mL 113 ± 39 pg/mL	778 ± 420 pg/mL 117 ± 56 pg/mL
T_{max}	- Norgestimate - Éthinylestradiol	1,1 h 1,8 h	1,2 h 1,8 h	1,1 h 1,9 h
ASC ± ÉT	- Norgestimate - Éthinylestradiol	1064 ± 425 h•pg/mL 984 ± 476 h•pg/mL	1649 ± 6,04 h•pg/mL 873 ± 489 h•pg/mL	2264 ± 9,62 h•pg/mL 815 ± 450 h•pg/mL
$t_{1/2}$	- Norgestimate - Éthinylestradiol	6,5 h 7,3 h	7,6 h 4,3 h	5,3 h 5,5 h

Distribution :

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

Élimination :

On a montré que l'élimination du norgestimate n'est pas affectée par l'éthinylestradiol. Tandis qu'une certaine excrétion biliaire et une circulation entérohépatique s'observent avec le norgestimate (semblables à celles observées avec les autres stéroïdes contraceptifs) l'élimination est principalement rénale.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie

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

Gériatrie

L'utilisation de TRI-JORDYNA^{MC} n'est pas indiquée chez la femme après la ménopause.

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

Les effets de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques des comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol n'ont pas été étudiés.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 °C et 30 °C dans le contenu dans son emballage protecteur jusqu'à son utilisation. Garder hors de la portée des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

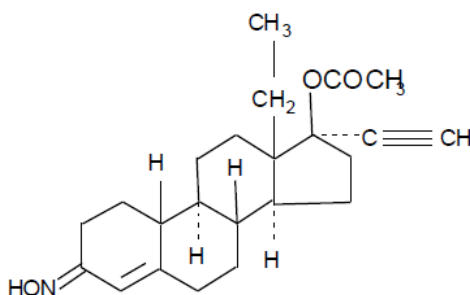
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

(i) Norgestimate :

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

Formule développée :



Poids moléculaire : 369,51 g/mol

Formule moléculaire : C₂₃H₃₁NO₃

Description : Le norgestimate est une poudre granulaire fine de couleur blanche à blanc cassé. Sa fusion et sa décomposition commencent à 221 °C.

Solubilité :

<u>Solvant</u>	<u>Solubilité</u>	<u>Critère selon l'« USP »</u>
Eau distillée	0,076 mcg/ml	Insoluble
Méthanol	20,9 mg/ml	Peu soluble
Éthanol	18,0 mg/ml	Peu soluble
Octanol	10,5 mg/ml	Peu soluble
Acétonitrile	10,6 mg/ml	Peu soluble
Chlorure de méthylène	> 80 mg/ml	Franchement à fortement soluble
Heptane	29,9 mcg/ml	Insoluble
Huile de sésame	1,4 mg/ml	Légèrement soluble

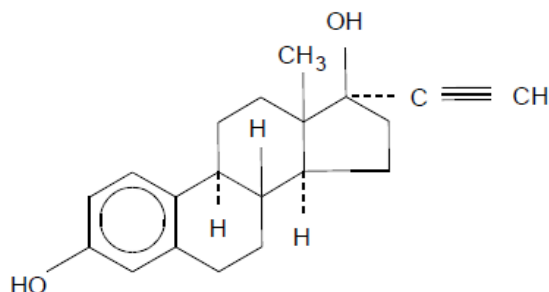
Le norgestimate a un coefficient de partage de Log P = 5,28 (octanol/eau). On n'a pas déterminé ses valeurs de pKa en raison de sa faible solubilité dans l'eau.

Le norgestimate est un mélange actif sur le plan optique d'isomères « syn » et « anti » ayant une rotation spécifique de + 40° à + 46° (1 % dans le chloroforme à 25 °C pour la bande D du sodium).

(ii) **Éthinylestradiol :**

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

Formule développée :



Poids moléculaire : 296,41 g/mol

Formule moléculaire : C₂₀H₂₄O₂

Description :

L'éthinylestradiol est une poudre cristalline blanche à blanc crème dont le point de fusion se situe entre 183 °C et 184 °C. Il est insoluble dans l'eau et soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther, les huiles végétales et les solutions d'hydroxydes d'alcalis fixes.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.3 Études de biodisponibilité comparée

Une étude de biodisponibilité comparée, randomisée et en double aveugle avec permutation sur une dose orale unique de TRI-JORDYNA^{MC} (norgestimate et d'éthinylestradiol USP) de 2 x 0,25mg/0,035 mg (Glenmark) et de comprimés PrTRI-CYCLEN[®] de 2 x 0,25 mg/0,035 mg (comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol, Janssen Inc. Canada) a été menée auprès de 48 patientes adultes en bonne santé à jeun. Les paramètres pharmacocinétiques de l'association norgestimate et d'éthinylestradiol sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

Norgestimate (2 x 0,25 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence ^A	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (pg.h/mL)	213,05 227,02 (35,1)	211,22 227,34 (39,6)	100,87	94,42 - 107,75
ASC _I (pg.h/mL)	223,60 238,83 (36,4)	222,62 239,72 (40,1)	100,44	93,92 - 107,42
C _{max} (pg/mL)	131,18 146,55 (46,4)	112,06 124,61 (46,3)	117,06	101,98 - 134,37
T _{max} (h) [§]	0,83 (0,25 – 2,50)	1,00 (0,33 – 2,50)		
T _½ (h) [#]	3,08 (101,7)	3,43 (101,5)		

* TRI-JORDYNA^{MC}, 0,25 mg/0,035 mg (Glenmark).

^A TRI-CYCLEN[®] (comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol, norme maison), 0,25mg/0,035 mg (Janssen Inc., Canada)

[§] Exprimé en médiane (gamme).

[#] Exprimé en moyenne arithmétique (CV en %).

Norgestimate : N = 46

Éthinylestradiol (2 x 0,035 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence ^A	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (pg.h/mL)	2102,73 2192,75 (29,9)	2163,29 2253,94 (29,6)	97,20	93,64 – 100,90
ASC _I (pg.h/mL)	2241,21 2353,36 (32,5)	2324,12 2432,23 (31,5)	96,43	92,75 – 100,26
C _{max} (pg/mL)	202,29 214,59 (35,3)	203,47 213,04 (30,3)	99,42	95,15 – 103,88

Éthinylestradiol (2 x 0,035 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence ^Δ	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
T _{max} (h) [§]	1,50 (0,83 – 2,00)	1,50 (0,83 – 2,50)		
T _½ (h) [#]	18,74 (19,6)	19,94 (23,8)		

* TRI-JORDYNA^{MC}, 0,25 mg/0,035 mg (Glenmark).

^Δ TRI-CYCLEN[®] (comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol, norme maison), 0,25 mg/0,035 mg (Janssen Inc., Canada)

[§] Exprimé en médiane (gamme).

[#] Exprimé en moyenne arithmétique (CV %).

Éthinylestradiol : N= 44

Efficacité clinique des comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol

Contraception

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

Acné

Deux essais cliniques multicentriques à double insu et contrôlés par placebo ont démontré que les comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol permettent d'améliorer de manière statistiquement significative tous les indices primaires d'efficacité : nombre de lésions inflammatoires, nombre total de lésions et évaluation globale des investigateurs (Tableau 8). Pour les indices secondaires d'efficacité, il a également été démontré que les comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol permettent d'améliorer de manière statistiquement plus importante l'auto-évaluation du sujet à l'issue du traitement. Le profil d'effets indésirables des comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol de ces deux essais cliniques contrôlés concorde avec les résultats obtenus lors d'études antérieures portant sur les comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol et les risques connus associés à l'usage des contraceptifs oraux.

Tableau 8 : Indications relatives à l'Acne Vulgaris Résultats combinés de 2 essais multicentriques contrôlés par placebo, Indices primaires d'efficacité : population évaluable pour l'analyse d'efficacité

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

Innocuité clinique des comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol

Étude multicentrique, comparative, de phase III menée aux États-Unis

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

Parmi toutes les patientes, 70,50 % (1 491 sur 2 115) des patientes recevant les comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol et 67,64 % (1 442 sur 2 132) des patientes recevant du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol ont signalé au moins un effet secondaire pendant l'étude. Les manifestations indésirables observées le plus fréquemment dans le groupe recevant le norgestimate triphasique ont été les céphalées (29,3 %), les infections des voies respiratoires supérieures (12,2 %), la dysménorrhée (11,6 %) et la nausée (10,87 %). Les fréquences de tels effets dans le groupe recevant le norgestrel ont été respectivement de 29,5 %, 11,9 %, 11,9 % et 10,32 %.

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

Dans les résultats combinés de deux études américaines non comparatives, 296 des 1 783 femmes (16,6 %) ont abandonné l'étude pour des raisons médicales associées à l'emploi. Seulement 77 (4,3 %) ont suspendu la prise du contraceptif oral à cause de saignements.

On peut se faire une idée du profil de tolérance face aux effets signalés pendant l'administration des comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol en examinant la fréquence des abandons d'études en raison des effets indésirables signalés ci-dessous :

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

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

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

Tests de laboratoire

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

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

Les changements observés dans les analyses de la thyroïde ont été non significatifs sur le plan clinique et concordaient aux changements attendus lors de l'emploi de contraceptifs oraux à faible dose.

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

Ni les tests de la fonction thyroïdienne, ni ceux de la fonction rénale, ni les analyses hématologiques n'ont révélé de valeurs inhabituelles avec les comprimés de norgestimate et

d'éthinylestradiol; la coagulabilité sanguine est restée normale. Les comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol ont manifesté une androgénie minime. Les concentrations de protéine porteuse des stéroïdes sexuels ont été augmentées, et la testostérone n'a pas été facilement déplacée de ses récepteurs par le norgestimate.

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

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

Études sur la toxicité aiguë

Souris

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

Rats

Chez des rats à capuchon Long-Evans, on n'a pas signalé de mort ni de signes d'intoxication à la suite de l'administration par voie orale de doses de norgestimate seul à 5 g/kg ou 6,2 g/kg. Le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol (dans un rapport de 5 à 1) administré par voie orale à raison de 5 g/kg n'a pas causé de mort ni de signes visibles de toxicité autres qu'une faible baisse du poids corporel en comparaison des animaux témoins. À l'autopsie, la prostate, les vésicules séminales et les testicules étaient plus petits chez les animaux recevant 5 g/kg de l'association d'hormones que chez les animaux témoins. L'éthinylestradiol administré seul par voie orale a eu une dose létale médiane de 5,3 g/kg chez les mâles et de 3,2 g/kg chez les femelles. La substance a été administrée en suspension dans la carboxyméthylcellulose.

Chiens

Chez les beagles femelles, le norgestimate administré par voie orale à raison de 5 g/kg n'a pas causé de mort ni de signes de toxicité. De plus, on n'a pas observé de mort ni de signes de toxicité chez les beagles femelles ayant reçu 5 g/kg d'éthinylestradiol par voie orale. Les médicaments ont été administrés en suspension dans la carboxyméthylcellulose.

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

Études de toxicité subaiguë

Rats

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

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

Chiens

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

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

Les beagles femelles ont reçu des doses de norgestimate en association avec l'éthinylestradiol, dans un rapport de 5 à 1, par voie orale à raison de jusqu'à 5,5 mg/kg/jour pendant 90 jours. On n'a pas signalé de mort. Les résultats des tests hématologiques étaient normaux chez les animaux témoins et ceux qui ont reçu de faibles doses (0,28 mg/kg) tandis que le nombre de globules blancs était élevé chez les groupes ayant reçu les deux doses les plus élevées. Les résultats des données biologiques étaient normaux sauf pour un chien du groupe recevant les doses élevées et pour deux chiens du groupe recevant les doses moyennes qui ont démontré

des valeurs d'azote uréique du sang légèrement faibles. Le poids de l'utérus a augmenté et le poids des ovaires a diminué chez les animaux traités en comparaison des animaux témoins. Les animaux traités ont présenté une suppression de la lutéinisation et/ou de la maturation folliculaire et une hyperplasie glandulaire de la vésicule biliaire.

Singes

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

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

Études sur la toxicité à long terme

Rats

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

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

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

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

statistique que dans le groupe recevant les doses les plus élevées. À 50 à 1 000 fois la dose administrée chez la femme, cette association a produit des effets remarquablement semblables à ceux des autres associations œstroprogestatives.

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

Chiens

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

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

Des hystérectomies résultant d'une pyométrie ont été plus importantes à la dose élevée et moins fréquentes chez les animaux recevant la dose faible ou chez les animaux témoins. Des

nodules palpables pendant les examens mammaires ont été les plus nombreux dans le groupe recevant la dose faible, suivi du groupe témoin et les moins nombreux dans les groupes recevant la dose élevée; ces nodules ne semblent pas être associés au médicament. La fréquence cardiaque, la tension artérielle et les intervalles observés dans l'ÉCG ont tous été dans les limites normales et on n'a pas noté de différences significatives dans le poids corporel moyen entre les chiens traités et les chiens témoins.

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

Les paramètres de coagulation ont accusé des différences significatives sur le plan statistique de façon sporadique, mais en général, les valeurs mesurées pendant l'étude étaient dans les limites de la normale. On n'a pas observé de tendances dans un sens ni dans l'autre. Des baisses des concentrations de cholestérol et de triglycérides et une légère augmentation des valeurs de potassium et d'albumine sont survenues pendant l'étude chez les chiens traités.

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

Singes

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

On n'a pas observé de modification du comportement. On a observé un écoulement mammaire gris plus fréquemment chez les animaux traités que chez les animaux témoins, et le plus souvent, pendant les périodes de retrait du médicament. En début d'étude, les guenons traitées ont présenté une baisse des valeurs moyennes des globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine, mais ces valeurs étaient devenues comparables à celles des animaux témoins et situées à l'intérieur des limites normales au 12^e mois. Tous les groupes traités ont présenté des concentrations élevées de triglycérides et une baisse des valeurs de la phosphatase alcaline pendant toute la durée de l'étude. Des baisses des concentrations sériques d'albumine et de faibles concentrations sériques de protéines totales ont été observées à divers moments de l'étude. Les autres données biologiques étaient dans les limites normales, comme les résultats du temps de coagulation, les examens des urines et les mesures des stéroïdes urinaires. Des études des frottis vaginaux par la méthode de Papanicolaou n'ont pas mis en évidence de néoplasies.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

a = observation faite chez le même animal ;

b = observation faite chez le même animal

Les tumeurs observées chez les singes sont apparues une seule fois et intéressent habituellement différents organes. Chaque type de tumeur a été signalé dans la documentation médicale comme étant d'apparition spontanée. Il est difficile de faire une association étiologique définitive dans le cas de l'unique adénocarcinome cervical chez la guenon recevant la dose élevée. Cependant, l'absence de tout changement prémonitoire (dysplasie, carcinome *in situ*) chez l'ensemble des 47 autres singes traités, et le fait que l'on sache que ce genre de tumeur apparaît parfois de manière spontanée (bien que rarement chez le singe), tendent à indiquer que cette tumeur serait d'origine spontanée.

ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

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

Le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol entraîne une suppression de la fertilité en fonction de la dose, une diminution de l'efficacité de l'implantation, une réduction de la taille des portées et une augmentation de la résorption des fœtus chez les femelles F_0 à toutes les doses. Une légère augmentation de la fréquence de la mortinatalité a été observée chez toutes les femelles traitées. De plus, on a observé une diminution du taux de survie néonatale aux doses de 0,060, 0,0833 et 0,120 mg/kg/jour.

Des constatations semblables reliées à la dose ont été faites chez les femelles F_1 , mais à un degré moindre que les femelles de la génération F_0 . Une tendance vers une baisse de la fertilité, de l'implantation, de la taille de la portée F_2 , et une augmentation des résorptions du fœtus ont été notées dans tous les groupes. Des dystocies et un nombre accru de mortinatalités sont survenus à la dose de 0,060 mg/kg/jour. Aux doses de 0,060 et 0,0833 mg/kg/jour, la survie de la progéniture a été réduite.

TÉRATOLOGIE ET TOXICITÉ POUR LE FŒTUS

Rats

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

De plus, le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol dans un rapport de 5 à 1 a été administré par voie orale à des rates Long-Evans gravides du 15^e jour de la gestation au 21^e jour de la lactation à des doses de 0 (excipient), 0,03, 0,18, 0,30 et 0,60 mg/kg/jour. Ces concentrations correspondent à environ 10, 60, 100 et 200 fois la dose proposée chez la femme. Dans la génération F_0 , on n'a pas observé de réactions indésirables notables sur la croissance maternelle, le comportement ou le rendement reproducteur. Toutefois, on a noté des signes d'insuffisance de la lactation dans le groupe recevant la dose élevée.

Dans la génération F_1 , la viabilité, la croissance et le rendement reproducteur n'ont pas été touchés dans le groupe recevant 0,03 mg/kg/jour. Aux doses de 0,18, 0,30 et 0,60 mg/kg/jour, on a observé une réduction de la fertilité des femelles en fonction de la dose. Les autres effets du médicament ont été limités au groupe recevant la dose élevée, qui a présenté une baisse importante de la viabilité de la progéniture entre la naissance et le moment du sevrage, et une réduction du poids des petits au milieu de la période de lactation.

On n'a observé d'effet important du médicament sur le développement de la génération F_2 à

aucune des doses.

Lapins

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie de produit : ^PrTRI-CYCLEN[®] (comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol, Norme maison); Janssen Inc. (Canada); Date de révision : le 3 mars 2020; Numéro de contrôle de la présentation : 235045

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrTRI-JORDYNA^{MC} 21 et PrTRI-JORDYNA^{MC} 28

Comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol USP

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **TRI-JORDYNA^{MC}** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **TRI-JORDYNA^{MC}**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Mise en garde contre le tabagisme** : Le tabagisme augmente le risque de problèmes cardiaques et vasculaires graves. Ce risque augmente avec l'âge, en particulier si vous avez plus de 35 ans et utilisez un contraceptif hormonal tel que TRI-JORDYNA. Plus vous fumez, plus le risque est élevé. Pour cette raison, les femmes de plus de 35 ans qui fument ne doivent pas utiliser TRI-JORDYNA.
- **Protection contre les IST** : les pilules contraceptives telles que TRI-JORDYNA 28 ne protègent pas contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris le VIH et le SIDA. Pour vous protéger contre les IST, utilisez des préservatifs en plus de vos pilules contraceptives.

Pour quoi TRI-JORDYNA^{MC} est-il utilisé?

- pour prévenir la grossesse
- traitement de l'acné modérée

Comment TRI-JORDYNA^{MC} agit-il?

- TRI-JORDYNA est une pilule contraceptive. Elle est appelée contraceptif oral combiné, car elle contient deux hormones féminines : le norgestimate et l'éthinylestradiol. Lorsqu'elle est prise conformément aux instructions de votre professionnel de santé, TRI-JORDYNA est efficace pour prévenir la grossesse.
- TRI-JORDYNA aide à prévenir la grossesse de deux façons :
 - Il empêche vos ovaires de libérer un ovule chaque mois (ce processus s'appelle l'ovulation).
 - Il modifie la glaire cervicale, rendant ainsi plus difficile le passage des spermatozoïdes dans l'utérus (matrice).

Efficacité des contraceptifs oraux :

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

- la pilule est prise **conformément aux instructions**, et
- la quantité d'œstrogène est de 20 microgrammes ou plus.

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

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

Autres moyens de prévenir la grossesse :

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

Le tableau suivant donne les taux de grossesses observés pour différentes méthodes de contraception, ainsi que pour l'absence de contraception.

Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes en un an.

Taux de grossesses par année pour 100 femmes :

Pilule combinée	Moins de 1 à 2
Dispositif intra-utérin (DIU)	Moins de 1 à 6
Préservatif avec spermicide (gelée ou mousse)	1 à 6
Minipilule	3 à 6
Préservatif	2 à 12
Diaphragme avec spermicide (gelée ou mousse)	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique, toutes méthodes	2 à 20
Aucune contraception	60 à 85

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

Quels sont les ingrédients dans TRI-JORDYNA^{MC}?

Ingrédients médicinaux :

Le norgestimate et l'éthinylestradiol.

Ingrédients non médicinaux :

TRI-JORDYNA 21 et TRI-JORDYNA 28 :

- Comprimés **blancs** à **blanc cassé**, comprimés **bleu clair**, et comprimés **bleus**
 - Lactose monohydraté, povidone K-30, amidon pré-gélatinisé, dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, eau purifiée, talc.
- Comprimés **bleu clair** et comprimés **bleus** uniquement :

- Bleu FD&C n° 2 - 5625 Lac d'aluminium

TRI-JORDYNA 28 uniquement

- Comprimé **vert clair** :
 - Bleu FD&C n° 2 - 5625 laque d'aluminium, jaune D&C n° 10, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, amidon prégélatinisé, eau purifiée, talc.

TRI-JORDYNA^{MC} est disponible sous les formes posologiques suivantes :

TRI-JORDYNA est disponible en deux types de conditionnements :

- **Conditionnement pour 21 jours (TRI-JORDYNA 21)**
- **Conditionnement pour 28 jours (TRI-JORDYNA 28)**

TRI-JORDYNA 21 (conditionnement pour 21 jours) et TRI-JORDYNA 28 (conditionnement pour 28 jours)

Chaque boîte contient **21 comprimés actifs**, à prendre une fois par jour. Ces comprimés sont disponibles en **trois couleurs différentes**, chacune contenant une dose légèrement différente d'hormones :

- **7 comprimés blancs à blanc cassé** – chacun contient :
 - 0,18 mg de norgestimate
 - 0,035 mg d'éthinylestradiol
- **7 comprimés bleu clair** – chacun contient :
 - 0,215 mg de norgestimate
 - 0,035 d'éthinylestradiol
- **7 comprimés bleus** – chacun contient :
 - 0,25 mg de norgestimate
 - 0,035 mg d'éthinylestradiol

TRI-JORDYNA 28 (boîte de 28 comprimés uniquement)

En plus des 21 comprimés actifs énumérés ci-dessus, cette boîte contient :

- **7 comprimés vert clair** – Il s'agit de comprimés « de rappel » (inactifs) sans hormones. Ils aident à maintenir l'habitude de prendre un comprimé chaque jour.

Ne prenez pas TRI-JORDYNA^{MC} si :

- vous êtes allergique à l'éthinylestradiol, au norgestimate ou à tout autre ingrédient contenu dans TRI-JORDYNA 21 ou TRI-JORDYNA 28 (voir « Quels sont les ingrédients de TRI-JORDYNA^{MC}? »)
- vous souffrez de graves problèmes de caillots sanguins, cardiaques ou vasculaires :
 - vous avez ou avez déjà eu un caillot sanguin dans les jambes (thrombose veineuse profonde), les poumons (embolie pulmonaire), les yeux ou ailleurs.
 - vous avez ou avez déjà eu une inflammation d'une veine (thrombophlébite).
 - vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque, des douleurs thoraciques (angine de poitrine) ou une affection pouvant être un signe avant-coureur d'un accident vasculaire cérébral, comme un mini-AVC (accident ischémique transitoire).
 - vous souffrez ou avez souffert d'une maladie valvulaire cardiaque avec complications.
 - vous souffrez d'un trouble de la coagulation sanguine
 - vous avez des troubles de la vision dus à un problème vasculaire au niveau de l'œil.
 - vous souffrez d'hypertension artérielle sévère ou d'hypertension artérielle non contrôlée.

- vous avez plus de 35 ans et vous fumez (cela augmente votre risque de problèmes cardiaques graves).
- vous avez un taux très élevé de graisses dans le sang, comme le cholestérol ou les triglycérides.
- vous avez un taux anormal de protéines transportant les graisses (lipoprotéines) dans le sang.
- vous devez subir une intervention chirurgicale majeure ou rester alité pendant une longue période.
- vous souffrez ou avez souffert de migraines accompagnées de symptômes visuels ou sensoriels (tels que des flashs lumineux ou des picotements)
- vous avez des problèmes hépatiques ou pancréatiques :
 - maladie hépatique, y compris l'hépatite C, ou antécédents de tumeurs hépatiques
 - jaunisse (coloration jaune de la peau ou des yeux).
 - pancréatite (inflammation du pancréas) avec un taux élevé de triglycérides (un type de graisse dans le sang).
- vous avez ou pensez avoir un cancer du sein, un cancer de la muqueuse utérine (endomètre) ou tout autre cancer sensible aux hormones.
- vous présentez des saignements vaginaux inhabituels sans raison apparente.
- vous souffrez de diabète avec complications (affectant les reins, les yeux, les nerfs ou les vaisseaux sanguins).
- vous êtes enceinte ou pensez l'être.
- vous prenez de l'ombitasvir, du paritaprévir, du ritonavir, avec ou sans dasabuvir (utilisés pour traiter l'hépatite C). **Ne prenez pas** TRI-JORDYNA 21 ou TRI-JORDYNA 28 si vous prenez les médicaments mentionnés ci-dessus pour traiter l'hépatite C. La prise simultanée de ces médicaments peut entraîner des problèmes hépatiques graves, notamment une augmentation des enzymes hépatiques. Votre professionnel de santé vous indiquera quand vous pouvez commencer, arrêter ou reprendre le traitement par TRI-JORDYNA 21 ou TRI-JORDYNA 28 en toute sécurité.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TRI-JORDYNA^{MC}, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- avez ou avez eu des problèmes mammaires (comme des bosses) ou si un proche parent (comme un parent ou un frère ou une sœur) a eu un cancer du sein
- êtes diabétique
- souffrez d'hypertension artérielle
- avez un taux élevé de cholestérol ou de triglycérides
- êtes en surpoids
- fumez
- souffrez de migraines
- souffrez d'une maladie cardiaque ou rénale
- souffrez d'épilepsie (convulsions)
- souffrez de dépression
- avez des fibromes (excroissances non cancéreuses) dans l'utérus
- portez des lentilles de contact
- êtes enceinte ou allaitez
- souffrez de lupus
- souffrez d'une maladie intestinale telle que la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse

- souffrez du syndrome hémolytique et urémique, une affection qui peut entraîner une baisse du nombre de cellules sanguines et des problèmes rénaux
 - souffrez de drépanocytose, une maladie du sang dans laquelle les globules rouges ont la forme d'une faucille
 - souffrez de problèmes valvulaires cardiaques et/ou d'un rythme cardiaque irrégulier
 - souffrez d'angio-œdème héréditaire, une affection congénitale qui provoque un gonflement soudain de certaines parties du corps telles que le visage, les mains, les pieds, l'estomac ou la gorge
 - souffrez de problèmes de vésicule biliaire ou de pancréas
 - souffrez ou avez souffert de jaunisse (jaunissement de la peau ou des yeux) ou d'une maladie du foie
 - souffrez ou avez souffert de chloasma (taches brunes sur la peau, en particulier pendant la grossesse).
 - Si tel est le cas, évitez l'exposition au soleil et aux rayons UV
 - avez des parents proches (comme un parent ou un frère ou une sœur) qui ont eu des caillots sanguins, des crises cardiaques ou des accidents vasculaires cérébraux
 - êtes intolérant au lactose ou souffrez de maladies rares telles que :
 - intolérance au galactose
 - déficit en lactase de Lapp
 - malabsorption du glucose-galactose
- TRI-JORDYNA 21 ou TRI-JORDYNA 28 contiennent du lactose

Autres mises en garde à connaître :

- **Caillots sanguins dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau**
 - Certaines femmes qui utilisent un contraceptif hormonal (comme la pilule, le patch ou l'anneau) ont un risque plus élevé de développer des caillots sanguins, en particulier pendant la première année d'utilisation.
 - Les caillots sanguins sont un effet secondaire rare mais grave.
 - Ils peuvent se former dans différentes parties du corps et entraîner des problèmes de vision ou la cécité. Dans de rares cas, ils peuvent causer des lésions ou la perte d'un membre, voire la mort.
 - Pendant que vous prenez TRI-JORDYNA, contactez immédiatement votre professionnel de santé si vous remarquez l'un des signes suivants indiquant la présence d'un caillot sanguin :
 - douleur thoracique aiguë
 - crachats de sang
 - essoufflement soudain
 - douleur et/ou gonflement au niveau du mollet
 - douleur thoracique écrasante ou sensation d'oppression dans la poitrine
 - maux de tête soudains, sévères ou s'aggravant
 - étourdissements ou évanouissements
 - changements de la vision
 - changements de la parole
 - faiblesse ou engourdissement dans un bras ou une jambe
 - douleur soudaine, gonflement et coloration bleue d'un bras ou d'une jambe

- **Risques de cancer**

L'utilisation de pilules contraceptives peut augmenter le risque de certains cancers, tels que le cancer du sein, du col de l'utérus et du foie.

- **Cancer du sein**

- votre risque de cancer du sein augmente avec l'âge et si vous avez des antécédents familiaux (mère ou sœur atteinte d'un cancer du sein). D'autres facteurs de risque incluent le surpoids, le fait de ne jamais avoir eu d'enfants ou d'avoir eu votre première grossesse à terme tardivement.
- N'utilisez pas de pilule contraceptive si vous avez actuellement ou avez déjà eu un cancer du sein. Les hormones contenues dans la pilule peuvent affecter certains cancers.
- Certaines femmes qui utilisent la pilule contraceptive peuvent présenter un risque plus élevé de développer un cancer du sein avant la ménopause, en particulier si elles ont commencé à utiliser la pilule à un jeune âge ou si elles l'ont utilisée pendant plus de 8 ans.
- Chez quelques femmes, la pilule peut accélérer la croissance d'un cancer du sein qui n'a pas encore été détecté.
- Le risque global est faible, mais il est important de faire examiner vos seins par un professionnel de santé au moins une fois par an.
- Pendant le traitement par TRI-JORDYNA, examinez régulièrement vos seins et contactez votre professionnel de santé si vous remarquez :
 - des fossettes ou un enfoncement de la peau
 - des modifications du mamelon
 - des bosses visibles ou palpables

- **Cancer du col de l'utérus**

- Les femmes qui utilisent des pilules contraceptives peuvent présenter un risque plus élevé de développer un cancer du col de l'utérus.
- Cela peut être lié à d'autres facteurs, tels que l'infection par le HPV (papillomavirus humain), qui est une cause majeure du cancer du col de l'utérus. Cependant, la pilule elle-même peut également jouer un rôle dans l'augmentation de ce risque.

- **Cancer du foie**

- La pilule contraceptive peut être associée à de rares cas de cancer du foie ou de tumeurs hépatiques.
- Le risque augmente avec la durée d'utilisation de la pilule, mais ces tumeurs sont très rares.
- N'utilisez pas TRI-JORDYNA si vous avez des antécédents de tumeurs hépatiques (cancéreuses ou non cancéreuses).
- Contactez immédiatement votre professionnel de santé si vous ressentez une douleur abdominale intense ou si vous remarquez une bosse dans votre abdomen.

- **Maladie de la vésicule biliaire**

- Les femmes qui prennent des pilules contraceptives ont plus de risques de développer une maladie de la vésicule biliaire pouvant nécessiter une intervention chirurgicale.
- Le risque est :
 - plus élevé au cours de la première année d'utilisation de la pilule.
 - plus élevé à mesure que la durée d'utilisation de la pilule augmente.

- **Saignements vaginaux**
 - Certaines femmes peuvent présenter des saignements intermenstruels ou des spotting (saignements légers entre les règles) pendant l'utilisation de pilules contraceptives telles que TRI-JORDYNA.
 - Ce phénomène est plus fréquent au cours des 3 premiers mois suivant le début de la prise de la pilule.
 - Si les saignements sont abondants ou ne s'arrêtent pas, contactez votre professionnel de santé.
 - Pendant que vous prenez TRI-JORDYNA, vous pouvez ne pas avoir vos règles tous les mois.
 - Si vous n'avez pas vos règles et que vous n'avez pas pris la pilule comme prescrit, faites un test de grossesse pour vous assurer que vous n'êtes pas enceinte.
 - Si vous n'avez pas vos règles pendant plus de 6 mois, consultez votre professionnel de santé, en particulier si vous remarquez également un écoulement mammaire.

- **Grossesse, allaitement, fausses couches et avortements**
 - **Utilisation pendant la grossesse**
 - Ne prenez pas la pilule contraceptive si vous pensez être enceinte.
 - La pilule n'interrompra pas une grossesse déjà commencée.
 - Il n'existe aucune preuve solide indiquant que la prise accidentelle de la pilule en début de grossesse puisse nuire au bébé.
 - Consultez toujours votre professionnel de santé au sujet des médicaments que vous prenez pendant la grossesse.
 - **Utilisation après une grossesse, une fausse couche ou un avortement**
 - Le risque de formation de caillots sanguins est plus élevé pendant l'utilisation de TRI-JORDYNA.
 - Votre professionnel de santé vous indiquera quand vous pourrez commencer à utiliser TRI-JORDYNA en toute sécurité après un accouchement, une fausse couche ou un avortement.
 - **Grossesse après l'arrêt de TRI-JORDYNA**
 - Lorsque vous arrêtez de prendre TRI-JORDYNA, vous aurez généralement vos règles.
 - Attendez vos prochaines règles, généralement dans un délai de 4 à 6 semaines, avant d'essayer de tomber enceinte.
 - Discutez avec votre professionnel de santé des autres options contraceptives que vous pouvez utiliser pendant cette période.
 - **Utilisation pendant l'allaitement**
 - Si vous allaitez, consultez votre professionnel de santé avant de commencer à prendre la pilule contraceptive.
 - D'autres types de contraception peuvent être préférables pendant l'allaitement.
 - Les hormones contenues dans la pilule peuvent parfois réduire la quantité de lait maternel que vous produisez.

- Certains effets secondaires ont été signalés chez les bébés allaités, tels qu'un jaunissement de la peau (appelé ictère) et un gonflement des seins.
 - Il est préférable d'attendre que votre bébé soit complètement sevré avant de commencer à prendre TRI-JORDYNA.
- **Problèmes cutanés**
 - pendant le traitement par TRI-JORDYNA, vous pouvez développer un chloasma, c'est-à-dire des taches brun jaunâtre sur la peau, en particulier sur le visage.
 - ce risque est plus élevé si vous avez déjà eu un chloasma pendant la grossesse, également appelé « masque de grossesse ».
 - si vous avez ou avez déjà eu un chloasma :
 - évitez l'exposition au soleil pendant l'utilisation de TRI-JORDYNA.
 - la lumière du soleil contient des rayons ultraviolets (UV) qui peuvent aggraver les taches ou brûler la peau
 - utilisez un écran solaire, portez des vêtements protecteurs et restez à l'ombre autant que possible.
- **Chirurgie ou traitement médical**
 - Informez toujours tout professionnel de santé que vous prenez ce contraceptif.
 - Informez votre équipe soignante si vous devez passer des examens de laboratoire, car ce médicament peut affecter certains résultats.
 - Avant une intervention chirurgicale majeure, consultez votre équipe soignante. Vous devrez peut-être arrêter la pilule 4 semaines avant l'intervention et attendre d'avoir récupéré ou d'avoir terminé votre allaitement avant de la reprendre.
- **Contrôles et examens**
 - Avant de commencer le traitement par TRI-JORDYNA, votre professionnel de santé :
 - procédera à un examen physique, notamment en examinant vos seins, votre foie, vos bras et vos jambes.
 - effectuera un examen gynécologique.
 - vous posera des questions sur vos antécédents médicaux personnels et familiaux.
 - mesurera votre tension artérielle et pourra vous prescrire des analyses de sang.
 - pendant le traitement par TRI-JORDYNA, vous devrez vous soumettre à des examens réguliers :
 - votre premier examen doit avoir lieu environ 3 mois après le début du traitement par TRI-JORDYNA.
 - ensuite, vous devrez généralement vous soumettre à un examen une fois par an.
 - ces visites peuvent comprendre :
 - un examen physique et interne.
 - des contrôles de la tension artérielle et des analyses de sang.
 - Si vous devez passer des tests de laboratoire, informez votre professionnel de santé que vous prenez TRI-JORDYNA. Les pilules contraceptives peuvent affecter certains résultats de tests.
- **Quand TRI-JORDYNA peut ne pas être aussi efficace**

TRI-JORDYNA peut ne pas prévenir efficacement la grossesse si vous :

 - oubliez de prendre vos pilules ou les prenez en retard.
 - ne suivez pas les instructions de votre professionnel de santé.
 - vous avez des problèmes gastriques tels que des vomissements ou de la diarrhée.

○ vous prenez certains médicaments qui interfèrent avec l'action de la pilule.
Si l'un de ces cas se présente, consultez votre professionnel de santé. Vous devrez peut-être utiliser une méthode contraceptive d'appoint, comme des préservatifs.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les éléments suivants peuvent interagir avec TRI-JORDYNA^{MC} :

- médicaments contre les convulsions, tels que la primidone, la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, la lamotrigine, l'oxcarbazépine, le topiramate, le rufinamide
- médicaments contre la tuberculose, tels que la rifampicine et la rifabutine
- antibiotiques, tels que les pénicillines et les tétracyclines
- médicaments contre les nausées, comme le fosaprépitan
- médicaments contre la maladie de Parkinson, comme la sélégiline
- médicaments contre la sclérose en plaques, comme la tizanidine
- médicaments contre le VIH/SIDA, comme l'atazanavir, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, les inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir, l'étravirine, la névirapine ou les médicaments combinés avec le cobicistat
- les médicaments contre le virus de l'hépatite C, notamment l'ombitasvir, le paritaprévir/ritonavir, avec ou sans dasabuvir, le télaprévir;
- les médicaments pour traiter les allergies
- les médicaments pour prévenir les caillots sanguins
- les médicaments pour l'asthme, comme la théophylline
- les stimulants (médicaments qui augmentent l'énergie), comme le modafinil
- les médicaments pour réduire le cholestérol, comme l'atorvastatine, la rosuvastatine, la cholestyramine, le clofibrate, le colesevelam
- les médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, comme la cyclosporine
- les médicaments contre les brûlures d'estomac, comme l'oméprazole
- les antifongiques, comme la griséofulvine, le voriconazole, l'itraconazole, le fluconazole, le kétoconazole
- les remèdes à base de plantes, comme le millepertuis
- les médicaments contre l'hypertension artérielle
- les médicaments contre le diabète et l'insuline
- les médicaments anti-inflammatoires, tels que la prednisone et la prednisolone
- les médicaments pour vous aider à vous détendre et à dormir, tels que les benzodiazépines, les barbituriques, l'hydrate de chloral, le glutéthimide, le méprobamate, le témazépam
- les analgésiques, tels que la mépéridine, la morphine, l'acétaminophène
- les antidépresseurs, tels que la clomipramine
- les médicaments pour les troubles mentaux, y compris la schizophrénie
- les compléments alimentaires, tels que la vitamine B12, la vitamine C et l'acide folique
- les antiacides (à prendre 2 heures avant ou après TRI-JORDYNA)
- les médicaments destinés à prévenir la formation de caillots sanguins
- les médicaments contre la fièvre et la douleur, tels que l'acétaminophène, l'antipyrine, l'AAS
- les médicaments destinés à traiter les saignements après une intervention chirurgicale, tels que l'acide aminocaproïque
- les médicaments destinés à traiter l'insuffisance cardiaque, tels que l'isoprotérénol

- le jus de pamplemousse
- les antiacides, tels que TUMS
 - peuvent affecter la façon dont votre corps absorbe la pilule.
 - Si nécessaire, prenez l'antiacide 2 heures avant ou 2 heures après votre pilule contraceptive.
- caféine et alcool

Comment prendre TRI-JORDYNA™ 21 ou TRI-JORDYNA™ 28 :

1. Lisez ces instructions

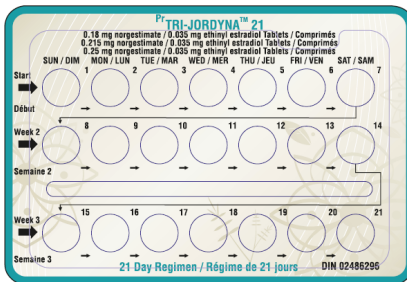
- avant de commencer à prendre vos pilules, et
- à chaque fois que vous n'êtes pas sûre de ce que vous devez faire.

2. Déterminez avec votre professionnel de santé le jour qui vous convient le mieux pour commencer à prendre votre première pilule. Choisissez un moment de la journée facile à mémoriser.

3. Regardez votre plaquette de pilules

Il existe deux types de plaquettes de pilules pour TRI-JORDYNA 21 et TRI-JORDYNA 28

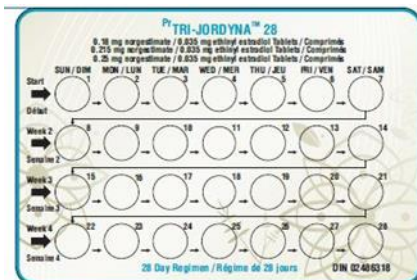
Emballage de 21 jours (TRI-JORDYNA 21)



L'emballage TRI-JORDYNA 21 contient 21 pilules actives (contenant des hormones) de trois couleurs différentes :

- 7 pilules blanches à blanc cassé
- 7 pilules bleu clair
- 7 pilules bleues

Emballage de 28 jours (TRI-JORDYNA 28)



L'emballage TRI-JORDYNA 28 contient 28 pilules :

- 21 **pilules actives** (contenant des hormones), identiques à ceux mentionnés ci-dessus :
 - 7 pilules blanches à blanc cassé
 - 7 pilules bleu clair
 - 7 pilules bleues
- 7 **pilules vert clair** – Il s'agit de **pilules « rappels »** qui **ne contiennent pas d'hormones**.

4. Vérifiez sur la plaquette :

- où commencer à prendre les pilules; et
- l'ordre dans lequel prendre les pilules. Suivez les flèches.

5. Quand commencer à prendre vos pilules contraceptives

- Le premier jour de vos règles (saignements) est appelé le jour 1 de votre cycle.
- Vous pouvez commencer à prendre vos pilules contraceptives à tout moment entre le jour 1 et le jour 6 de votre cycle.
- Votre professionnel de santé vous aidera à choisir le meilleur jour pour commencer.

6. Choisir votre jour de début

- Une fois que vous avez choisi un jour de début, vous commencerez à prendre vos pilules le **même jour de la semaine chaque mois**. Votre professionnel de santé pourra vous suggérer l'une des options suivantes :
 - **Début au jour 1** : commencez à prendre vos pilules le premier jour de vos règles.
 - **Début au jour 5** : commencez à prendre vos pilules le cinquième jour de vos règles.
 - **Début le dimanche** : commencez à prendre vos pilules le premier dimanche après le début de vos règles. Si vos règles commencent un dimanche, commencez le même jour.

7. Comment étiqueter votre plaquette de pilules

Choisissez un **jour de début** en fonction des conseils de votre professionnel de santé :

- **Début au jour 1** :
 - Commencez le premier jour de vos règles.
 - Exemple si vos règles commencent un mardi
 - Commencez à prendre vos pilules le mardi
 - Placez l'étiquette « MAR » sur votre plaquette de pilules à l'endroit où il est indiqué « Placez l'étiquette du jour ici ».
- **Début au jour 5** :
 - Commencez le cinquième jour après le début de vos règles.
 - Comptez 5 jours à partir du premier jour de vos règles
 - Exemple si vos règles commencent un samedi :
 - comptez cinq jours (samedi (1), dimanche (2), lundi (3), mardi (4), mercredi (5))
 - commencez à prendre vos pilules le mercredi
 - placez l'étiquette « MER » sur votre plaquette de pilules à l'endroit où il est indiqué « Placez l'étiquette du jour ici ».
- **Début le dimanche** :
 - Commencez à prendre vos pilules le premier dimanche après le début de vos règles.
 - Si vos règles commencent un dimanche, commencez à prendre vos pilules le jour même.

- Collez l'étiquette correspondant au jour (par exemple « DIM ») sur votre plaquette, à l'endroit où il est indiqué « Placez l'étiquette du jour ici ».

8. Prise des pilules

- Commencez par la pilule marquée « début » (à l'intérieur du cercle rouge).
- Prenez une pilule par jour, de gauche à droite, en suivant les flèches.
- Essayez de prendre votre pilule à la même heure chaque jour.
 - Associez-la à une habitude quotidienne (comme vous brossez les dents ou le souper).
- Ne sautez pas de pilules, même si :
 - vous vous sentez malade.
 - vous saignez entre vos règles.
 - vous n'avez pas souvent de rapports sexuels

9. Comment prendre vos pilules contraceptives

- **Boîte de pilules de 21 jours (TRI-JORDYNA 21)**
 - prenez 1 pilule par jour pendant 21 jours.
 - ensuite, arrêtez de prendre les pilules pendant 7 jours.
 - vous aurez probablement vos règles pendant cette pause
 - commencez une nouvelle plaquette le 8e jour, même si vous saignez encore.
- **Boîte de pilules de 28 jours (TRI-JORDYNA 28)**
 - prenez 1 pilule par jour pendant 28 jours.
 - Les 21 premières pilules contiennent des hormones.
 - Les 7 dernières pilules sont des rappels (sans hormones).
 - Vos règles devraient survenir au cours des 7 derniers jours.
 - Commencez une nouvelle plaquette immédiatement, sans interruption.

10. À la fin d'une plaquette

- Plaquette de 21 pilules (TRI-JORDYNA 21) : attendez 7 jours, puis commencez une nouvelle plaquette.
- Plaquette de 28 pilules (TRI-JORDYNA 28) : commencez la plaquette suivante le lendemain, sans interruption.

11. Conseils utiles pour l'utilisation des pilules contraceptives

- **Utilisez une protection supplémentaire au début** : pendant les **7 premiers jours** de votre première plaquette, utilisez une deuxième méthode contraceptive (comme des préservatifs et un spermicide) au cas où vous oublieriez une pilule pendant que vous vous habituez à la routine.
- **Informez toujours votre** professionnel de santé que vous prenez des pilules contraceptives avant tout traitement médical.
- Vous pouvez avoir des saignements légers ou des nausées pendant les 3 premiers mois.
 - N'arrêtez pas de prendre les pilules, ces symptômes disparaissent généralement.
 - Si ce n'est pas le cas, consultez votre professionnel de santé.
- Ayez toujours à portée de main
 - une méthode contraceptive d'appoint (comme des préservatifs et un spermicide).
 - une plaquette supplémentaire de pilules.
- Si vous vomissez, avez la diarrhée ou prenez certains médicaments
 - vos pilules pourraient ne pas être aussi efficaces.

- utilisez une protection d'appoint et consultez votre professionnel de santé
- vous n'avez pas besoin d'arrêter de prendre la pilule pendant une période de repos.

Dose habituelle :

- **TRI-JORDYNA 21** (plaquette de 21 pilules) : 21 pilules actives (avec hormones)
 - Prenez 1 pilule active par jour pendant 21 jours. Ne prenez ensuite aucune pilule pendant 7 jours.
 - Commencez une nouvelle plaquette le lendemain.
- **TRI-JORDYNA 28** (boîte de 28 pilules) : 21 pilules actives (contenant des hormones), 7 pilules vert clair (inactives ou pilules de rappel)
 - prenez 1 pilule active par jour. Une fois les 21 pilules actives prises, prenez 1 pilule vert clair par jour pendant 7 jours.
 - commencez une nouvelle boîte le lendemain

Surdose :

Si vous prenez trop de pilules contraceptives, vous pourriez ressentir : des nausées, des vomissements ou des saignements vaginaux. Les données disponibles sur les surdosages accidentels chez les enfants montrent que ces symptômes ne sont généralement pas dangereux.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TRI-JORDYNA^{MC}, 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 :

- Les comprimés blancs à blanc, bleu clair ou bleus contenus dans TRI-JORDYNA 21 ou TRI-JORDYNA 28 contiennent des hormones. **Si vous oubliez de les prendre, vous risquez de tomber enceinte.** Plus vous oubliez de comprimés, plus le risque de grossesse est élevé.
- L'oubli de comprimés peut également entraîner :
 - des saignements légers ou des taches, même si vous prenez les comprimés oubliés
 - une grossesse, en particulier si vous :
 - commencez une nouvelle plaquette en retard, ou
 - oubliez des comprimés au début ou à la fin de votre plaquette.

Début le dimanche	Si vous commencez un autre jour que le dimanche
Oubliez une pilule	Oubliez une pilule
Prenez-la dès que vous vous en rendez compte et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.	Prenez-la dès que vous vous en rendez compte, puis prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.
Oubliez deux pilules consécutives	Oubliez deux pilules consécutives
Deux premières semaines	Deux premières semaines

<ol style="list-style-type: none"> 1. Prenez deux pilules le jour où vous vous en rendez compte et deux pilules le lendemain. 2. Prenez ensuite une pilule par jour jusqu'à la fin de la plaquette. 3. Utilisez une méthode contraceptive d'appoint si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'oubli des pilules. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prenez deux pilules le jour où vous vous en rendez compte et deux pilules le lendemain. 2. Prenez ensuite une pilule par jour jusqu'à la fin de la plaquette. 3. Utilisez une méthode contraceptive d'appoint si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'oubli des pilules.
<p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez le reste de la plaquette et commencez une nouvelle plaquette le jour même. 3. Utilisez une méthode contraceptive d'appoint si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'oubli des pilules. 4. Il se peut que vous n'avez pas vos règles ce mois-ci. <p>Si vous n'avez pas vos règles pendant deux mois consécutifs, appelez votre professionnel de santé ou votre clinique.</p>	<p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez le reste de la plaquette et commencez une nouvelle plaquette le jour même. 2. Utilisez une méthode contraceptive d'appoint si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'oubli des pilules. 3. Il est possible que vous n'avez pas vos règles ce mois-ci. <p>Si vous n'avez pas vos règles pendant deux mois consécutifs, appelez votre professionnel de santé ou votre clinique.</p>
<p>Oubli de trois pilules ou plus consécutifs</p>	<p>Oubli de trois pilules ou plus consécutifs</p>
<p>À tout moment du cycle</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez le reste de la plaquette et commencez une nouvelle plaquette le jour même. 3. Utilisez une méthode contraceptive d'appoint si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'oubli des pilules. 4. Il est possible que vous n'avez pas vos règles ce mois-ci. <p>Si vous n'avez pas vos règles pendant deux mois consécutifs, appelez votre professionnel de santé ou votre clinique.</p>	<p>À tout moment du cycle</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez le reste de la plaquette et commencez une nouvelle plaquette le jour même. 2. Utilisez une méthode contraceptive d'appoint si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'oubli des pilules. 3. Il est possible que vous n'avez pas vos règles ce mois-ci. <p>Si vous n'avez pas vos règles pendant deux mois consécutifs, appelez votre professionnel de santé ou votre clinique</p>

- Si vous utilisez une plaquette de 28 comprimés (TRI-JORDYNA 28) :
 - les 7 derniers comprimés vert clair de la plaquette (semaine 4) sont des comprimés de rappel — ils ne contiennent pas d'hormones.
 - Si vous oubliez de prendre l'une de ces 7 pilules vert clair, ce n'est pas grave :
 - jetez simplement les pilules oubliées.
 - continuez à prendre une pilule par jour jusqu'à ce que la boîte soit vide.
 - vous n'avez pas besoin d'utiliser une méthode contraceptive d'appoint.
- Si vous ne savez pas quoi faire avec les pilules que vous avez oubliées, appelez votre professionnel de santé.

- Gardez toujours à portée de main :
 - une méthode contraceptive d'appoint (comme des préservatifs et un spermicide), au cas où vous oublieriez des pilules.
 - une boîte supplémentaire de pilules.
- Si vous oubliez plus d'une pilule pendant deux mois consécutifs :
- Consultez votre professionnel de santé. Il pourra vous aider à :
 - trouver des moyens de faciliter la prise des pilules, ou
 - discuter d'autres options contraceptives qui pourraient mieux vous convenir.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de TRI-JORDYNA^{MC}?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TRI-JORDYNA^{MC}. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés chez les femmes prenant des contraceptifs hormonaux en général :

- sensibilité des seins
- nausées et vomissements
- prise ou perte de poids
- acné
- difficulté à porter des lentilles de contact
- irritation ou infections vaginales (gêne, démangeaisons ou écoulement inhabituel)
- changement de la pigmentation de la peau (peut parfois être permanent)
- douleurs abdominales ou dorsales
- perte de cheveux ou augmentation de la pilosité
- infections ou inflammation des voies urinaires
- infections affectant le nez, la gorge et les voies respiratoires (notamment les maladies telles que le rhume, la bronchite, l'écoulement ou la congestion nasale, les maux de gorge, etc.)
- maux de tête sévères
- insomnie
- changements auditifs
- symptômes grippaux
- allergie, fatigue, fièvre, éruption cutanée
- diarrhée, flatulence

Fréquence / Effet secondaire / Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament (au besoin) et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Thromboembolie artérielle (caillot sanguin dans une artère), infarctus du myocarde (crise cardiaque) : douleur ou pression thoracique, sensation			✓

Fréquence / Effet secondaire / Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament (au besoin) et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
d'oppression ou de serrement dans la poitrine, ou douleur irradiant vers l'épaule, le bras, le dos, la mâchoire ou l'estomac. Vous pouvez également ressentir une sensation de satiété, comme si vous aviez une indigestion ou que vous étouffiez. D'autres signes peuvent inclure des sueurs, des nausées, des vertiges, un essoufflement, une sensation de grande faiblesse ou d'anxiété, ou un rythme cardiaque rapide ou irrégulier.			
Modifications mammaires (bosses au niveau des seins/cancer du sein) : douleur et sensibilité, bosses, écoulement mammaire		✓	
Caillot sanguin dans l'œil : perte soudaine partielle ou totale de la vision			✓
Thrombose veineuse profonde (caillot sanguin dans la jambe) : gonflement d'une jambe ou d'un pied, douleur ou sensibilité dans la jambe, difficulté à se tenir debout ou à marcher, sensation de chaleur dans la jambe, rougeur ou décoloration de la peau de la jambe, douleur soudaine, gonflement et légère décoloration bleue d'un membre.			✓
Dépression : humeur triste persistante accompagnée de troubles du sommeil, de faiblesse, d'un manque d'énergie et de fatigue.			✓
Œdème : gonflement inhabituel des extrémités		✓	

Fréquence / Effet secondaire / Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament (au besoin) et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Maladie de la vésicule biliaire : nausées, vomissements, douleurs dans la partie supérieure droite de l'abdomen, en particulier après les repas, perte d'appétit, fièvre.		✓	
Hypertension artérielle : douleurs thoraciques, maux de tête, troubles de la vision, saignements de nez, rythme cardiaque irrégulier		✓	
Problèmes hépatiques, notamment tumeur du foie, jaunisse : anomalies des tests hépatiques, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, nausées, vomissements, douleurs abdominales intenses ou présence d'une masse dans l'abdomen, perte d'appétit, fièvre, selles claires.			✓
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleurs abdominales, nausées ou vomissements, ou sensation de masse dans l'abdomen.			✓
Embolie pulmonaire (caillot sanguin dans les poumons) : douleur thoracique aiguë, toux sanglante ou essoufflement soudain.			✓
Accident vasculaire cérébral (hémorragie ou caillot sanguin dans le cerveau) : faiblesse et/ou perte de sensation dans les membres ou le visage, difficulté à parler, maladresse, perte de la vision.			✓
Modification des saignements vaginaux : règles plus abondantes ou plus légères, saignements légers entre les règles, règles moins fréquentes ou absence de règles.		✓	

Fréquence / Effet secondaire / Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament (au besoin) et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Infection vaginale (inflammation du vagin ou de la zone environnante) : démangeaisons ou pertes vaginales inhabituelles ou accrues.	✓		
Très rare			
Réaction allergique grave : gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge pouvant entraîner des difficultés à avaler ou à respirer.			✓

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

Entreposage :

Conserver dans son emballage d'origine, entre 15 °C et 30 °C.
Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de TRI-JORDYNA^{MC}, vous pouvez :

- 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 (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ou en téléphonant au 1-844-801-7468.

Ce dépliant a été préparé par :

Glenmark Pharmaceuticals Canada Inc.
1600, rue Steeles Ouest, Suite 407
Concord, ON
L4K 4M2

Dernière révision : Le 21 août 2025