

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

Pr **ZAMINE^{MD} 21**

Pr **ZAMINE^{MD} 28**

Comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol

Pour utilisation orale

Drospirénone à 3 mg et éthinylestradiol à 0,03 mg

USP

Contraceptif oral

Traitement de l'acné

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

Date d'approbation :
2026-02-13

Numéro de contrôle : 301439

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune au moment de l'approbation.

Table des matières

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

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Table des matières.....	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	5
1. Indications.....	5
1.1. Pédiatrie	5
1.2. Gériatrie.....	5
2. Contre-indications	5
3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.....	6
4. Posologie et administration	6
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4. Administration.....	7
4.5. Dose oubliée	8
5. Surdose	10
6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	10
7. Mises en garde et précautions.....	11
Généralités.....	11
Cancérogenèse et génotoxicité.....	12
Appareil cardiovasculaire	13
Conduite et utilisation de machines	13
Système endocrinien et métabolisme	14
Appareil digestif	14
Appareil génito-urinaire	14
Système sanguin et lymphatique.....	14
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	16
Système immunitaire.....	17
Surveillance et examens de laboratoire	17

Système nerveux	18
Fonction visuelle.....	18
Considérations périopératoires	18
Fonction psychiatrique	18
Fonction rénale.....	19
Santé reproductive	19
Appareil cutané	19
7.1. Populations particulières.....	19
7.1.1. Grossesse.....	19
7.1.2. Allaitement.....	20
7.1.3. Enfants et adolescents	20
7.1.4. Personnes âgées.....	20
8. Effets indésirables	20
8.1. Aperçu des effets indésirables	20
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	22
8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	22
8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation	23
9. Interactions médicamenteuses	24
9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses.....	24
9.3. Interactions médicament-comportement	24
9.4. Interactions médicament-médicament	25
9.5. Interactions médicament-aliment	31
9.6. Interactions médicament-plante médicinale	31
9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire	31
10. Pharmacologie clinique	32
10.1. Mode d'action	32
10.2. Pharmacodynamie.....	32
10.3. Pharmacocinétique	33
11. Conservation, stabilité et mise au rebut	35
Partie 2 : Renseignements scientifiques.....	36
13. Renseignements pharmaceutiques	36

14.	Études cliniques	37
14.1.	Études cliniques par indication.....	37
14.2.	Études de biodisponibilité comparative.....	39
16.	Toxicologie non clinique	40
17.	Monographies de référence	43
	Renseignements destinés aux patient·e·s	44

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

ZAMINE (comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol) est indiqué pour :

- la contraception
- le traitement de l'acné vulgaire modérée chez les femmes de 16 ans et plus chez qui il n'y a pas de contre-indications connues à la contraception orale, qui désirent utiliser une méthode de contraception et qui ont eu leurs premières règles.

1.1. Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 16 ans) : L'innocuité et l'efficacité de comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 16 ans. ZAMINE n'est pas indiqué avant l'apparition des premières règles (voir [7.1.3. Enfants et adolescents](#)).

1.2. Gériatrie

Personnes âgées : ZAMINE n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

2. Contre-indications

ZAMINE ne doit pas être utilisé chez les femmes :

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

[hépatique, biliaire et pancréatique\)](#)

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

3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

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

4. Posologie et administration

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

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

Il est recommandé de prendre les comprimés ZAMINE environ à la même heure chaque jour, sans égard aux repas et comme il est indiqué sur l'emballage.

4.4. Administration

Contraception

Les comprimés doivent être pris chaque jour dans l'ordre indiqué sur l'emballage, à peu près à la même heure. La patiente peut commencer à prendre ZAMINE le jour 1 du cycle menstruel (soit le premier jour de l'écoulement menstruel), le jour 5 du cycle ou le premier dimanche après le début des règles. Si les règles commencent un dimanche, la patiente doit prendre le premier comprimé le jour même. Quand une patiente commence à prendre ZAMINE, si elle prend le premier comprimé après le jour 1, il est préférable qu'elle utilise une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) pendant les sept premiers jours de la prise du contraceptif oral.

ZAMINE 21 (schéma de 21 jours)

La patiente prend un comprimé jaune contenant des hormones par jour pendant 21 jours, puis aucun comprimé pendant les sept jours suivants. Un saignement de retrait survient habituellement deux ou trois jours après l'arrêt de la prise des comprimés.

Par la suite, la patiente entame chaque nouvelle plaquette de comprimés de ZAMINE 21 le même jour de la semaine que la première plaquette. La patiente entame la plaquette suivante le huitième jour après l'arrêt de la prise des comprimés, que le saignement de retrait ait cessé ou non.

ZAMINE 28 (schéma de 28 jours)

La patiente prend un comprimé jaune contenant des hormones par jour pendant 21 jours, puis un comprimé blanc ne contenant pas d'hormones par jour pendant les sept jours suivants. Un saignement de retrait survient habituellement deux ou trois jours après la prise du dernier comprimé jaune contenant des hormones (soit pendant la prise des comprimés blancs ne contenant pas d'hormones).

Par la suite, la patiente entame chaque nouvelle plaquette de comprimés de ZAMINE 28 le même jour de la semaine que la première plaquette. La patiente entame la plaquette suivante le lendemain de la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente, que le saignement de retrait ait cessé ou non. Il n'est pas nécessaire pour la patiente de compter les jours entre les cycles, car il n'y a pas de jours « sans comprimé ».

Acné

Le moment pour entreprendre un traitement de l'acné par ZAMINE 21 ou ZAMINE 28 est le même que pour entreprendre un traitement contraceptif (voir [4.4. Contraception](#)).

Remarques particulières concernant l'administration

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

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

Passage d'une méthode uniquement progestative (pilule minidosée, injection) ou d'un système intra-

utérin (SIU) libérant un progestatif

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

Après un avortement au premier trimestre

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

Après un accouchement ou un avortement au second trimestre

Après avoir consulté son médecin, la patiente doit commencer à prendre ZAMINE de 21 à 28 jours après avoir accouché ou après un avortement survenu au second trimestre. Si elle commence plus tard, elle doit employer une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) pendant les sept premiers jours d'utilisation de ZAMINE. Toutefois, si elle a déjà eu des relations sexuelles, il faut confirmer qu'elle n'est pas enceinte avant de lui prescrire ZAMINE ou lui dire d'attendre d'avoir ses prochaines règles pour commencer à prendre ZAMINE. Lorsqu'on prescrit les comprimés dans la période de postpartum, il faut tenir compte du risque accru de maladie thromboembolique associé au postpartum (voir [7.1.2. Allaitement](#)).

Saignements de retrait / saignements intermenstruels

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

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

En cas de vomissements

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

4.5. Dose oubliée

Il faut dire à la patiente de se servir du tableau ci-dessous si elle oublie un comprimé ou plus. Les directives sont données en fonction du nombre de comprimés oubliés et du moment du début de la prise des

comprimés. Le risque de grossesse augmente avec chaque comprimé jaune contenant des hormones oublié.

Tableau 1 – Oubli de comprimés jaunes contenant des hormones

Début le dimanche	Début un autre jour
Oubli d'un comprimé jaune à un moment quelconque	
Prenez le comprimé oublié aussitôt que vous y pensez et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux comprimés le même jour.	
Oubli de deux comprimés jaunes de suite	
Deux premières semaines	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Prenez deux comprimés le jour où vous réalisez votre oubli et deux comprimés le lendemain. 2. Prenez ensuite un comprimé par jour jusqu'à ce que vous finissiez la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés. 	
Troisième semaine	Troisième semaine
<ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés. 4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre professionnel de la santé ou à la clinique.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre le jour même. 2. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés. 3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre professionnel de la santé ou à la clinique.</p>
Oubli de trois comprimés jaunes de suite ou plus	
N'importe quand au cours du cycle	N'importe quand au cours du cycle
<ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés. 4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre professionnel de la santé ou à la clinique.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre le jour même. 2. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés. 3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre professionnel de la santé ou à la clinique.</p>

Patiente qui prend ZAMINE 28 : Si la patiente oublie de prendre un ou plusieurs des sept comprimés blancs ne contenant pas d'hormones pendant la quatrième semaine, elle doit jeter le ou les comprimés oubliés en prenant les précautions voulues. Elle doit ensuite continuer à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide. Elle n'a pas besoin d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire.

5. Surdose

Aucun cas de surdosage par comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol n'a été signalé. Le surdosage peut causer des nausées et des vomissements et, chez les femmes, un saignement de retrait. Il peut même y avoir un saignement de retrait chez les jeunes filles qui n'ont pas eu leurs premières règles si elles prennent accidentellement le produit médicamenteux. Il n'existe pas d'antidote, et le traitement doit être symptomatique et fondé sur les connaissances de l'action pharmacologique des composants du médicament. La drospirénone est un analogue de la spironolactone qui a des propriétés antiminéralocorticoïdes. En cas de surdosage, il faut surveiller les taux sériques de potassium et de sodium et rechercher les signes d'acidose métabolique. Il faut effectuer des tests hépatiques, surtout le dosage des transaminases, de deux à trois semaines après le surdosage.

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 (1844-764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 2 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Comprimé jaune contenant des hormones		
Orale	Comprimé à 3 mg de drospirénone et 0,03 mg d'éthinylestradiol	Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, amidon de maïs, amidon prégélatinisé, crospovidone (Polyplasdone XL), crospovidone (Polyplasdone XL-10), dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, macrogol 3350 (polyéthylèneglycol), oxyde de fer jaune (E172), polysorbate 80 (Tween 80), povidone K-30, stéarate de magnésium et talc.
Comprimé blanc ne contenant pas d'hormones		
Orale	Aucun ingrédient actif	Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), lactose anhydre, macrogol 3350 (polyéthylèneglycol), povidone K-30, stéarate de magnésium et talc.

Les comprimés ZAMINE (drospirénone et éthinylestradiol) sont disponibles en plaquettes thermoformées pour un traitement de 21 jours (ZAMINE 21) et de 28 jours (ZAMINE 28).

ZAMINE 21

Chaque plaquette alvéolée contient 21 comprimés pelliculés, ronds et jaunes contenant des hormones, et portant l'inscription ZY d'un côté et 17 de l'autre.

Chaque comprimé pelliculé jaune contenant des hormones renferme 3,0 mg de drospirénone et 0,030 mg d'éthinylestradiol.

ZAMINE 28

Chaque plaquette alvéolée contient 21 comprimés pelliculés, ronds et jaunes contenant des hormones, et portant l'inscription ZY d'un côté et 17 de l'autre, ainsi que 7 comprimés pelliculés, ronds et blancs ne contenant pas d'hormone.

Chaque comprimé pelliculé jaune contenant des hormones renferme 3 mg de drospirénone et 0,030 mg d'éthinylestradiol.

Les comprimés blancs ne contiennent pas d'hormone.

7. Mises en garde et précautions

Voir [3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#).

Généralités

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

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

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

La prise de contraceptifs hormonaux combinés est associée à une hausse du risque de plusieurs troubles graves, dont l'infarctus du myocarde, la thromboembolie, l'accident vasculaire cérébral (AVC), la néoplasie hépatique et la maladie de la vésicule biliaire; le risque de maladies graves et de décès est toutefois faible chez les femmes en bonne santé qui ne présentent pas de facteurs de risque sous-jacents. Le risque de maladies et de décès augmente considérablement en présence d'autres facteurs de risque comme l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité et le diabète. Les autres troubles médicaux qui

ont été associés à des effets indésirables sur la circulation sont le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse), la drépanocytose, la valvulopathie et la fibrillation auriculaire.

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

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

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

Cancérogenèse et génotoxicité

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

Cancer du sein

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

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

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

Cancer du col de l'utérus

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

Carcinome hépatocellulaire

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

Les données obtenues chez l'animal figurent à la rubrique [16. Toxicologie non clinique](#).

Appareil cardiovasculaire

Facteurs qui prédisposent à la coronaropathie

La cigarette augmente le risque d'effets secondaires cardiovasculaires graves et la mortalité. Le risque augmente encore davantage avec la prise de contraceptifs oraux et le nombre de cigarettes fumées, surtout chez les femmes de plus de 35 ans. Des données convaincantes montrent que les fumeuses de plus de 35 ans ne devraient pas prendre de contraceptifs oraux. C'est pourquoi les fumeuses de plus de 35 ans ne doivent pas utiliser de contraceptifs oraux combinés, y compris ZAMINE.

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

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

Hypertension

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

Conduite et utilisation de machines

Les effets de comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine n'ont pas été étudiés.

Systeme endocrinien et métabolisme

Diabète

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

Effets sur les lipides et autres effets métaboliques

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

Appareil digestif

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

Appareil génito-urinaire

Saignements vaginaux

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

Fibromes

Les patientes qui présentent des fibromes (léiomyomes) doivent être surveillées de près. En cas d'augmentation soudaine du volume d'un fibrome, de douleur ou de sensibilité à la pression, il faut abandonner la contraception orale.

Systeme sanguin et lymphatique

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

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

Une importante étude de cohortes prospective à trois volets a montré qu'il y avait environ huit à dix cas de TEV pour 10 000 années-femmes chez les utilisatrices de contraceptifs oraux à faible teneur en

œstrogène (< 50 mcg d'éthinylestradiol). Selon les plus récentes données, il y aurait environ 4,4 cas de TEV pour 10 000 années-femmes chez les femmes qui ne prennent pas de COC et ne sont pas enceintes, et de 20 à 30 cas pour 10 000 années-femmes chez les femmes enceintes ou en postpartum.

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

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

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

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

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

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

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

sont notamment douleur, enflure ou léger bleuissement des extrémités soudains et abdomen aigu.

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

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

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

Les autres facteurs de risque généraux de TEV ou de TEA comprennent les suivants, sans toutefois s'y limiter : vieillissement, obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m²), antécédents personnels ou familiaux (si un membre de sa famille a présenté une TEV ou une TEA relativement tôt dans sa vie, la patiente pourrait y être génétiquement prédisposée) et lupus érythémateux disséminé. Si on croit qu'une femme présente une prédisposition héréditaire ou acquise à la TEV ou à la TEA, il faut l'adresser à un spécialiste avant de lui prescrire un COC. Le risque de TEV et de TEA peut être temporairement accru par une immobilisation prolongée, une chirurgie lourde ou un traumatisme. Dans ces situations, on recommande d'interrompre la prise du COC (en cas de chirurgie non urgente, au moins quatre semaines d'avance) et de ne la reprendre que deux semaines après que la femme a retrouvé sa mobilité totale. Par ailleurs, les patientes qui présentent des varices ou qui ont une jambe dans le plâtre doivent être surveillées de près. Les autres facteurs de risque sont notamment le tabagisme (le risque est d'autant plus grand lorsque la femme qui fume vieillit, surtout après 35 ans), la dyslipoprotéïnémie, l'hypertension, la migraine, la valvulopathie et la fibrillation auriculaire.

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

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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

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

Ictère

Chez les femmes qui ont des antécédents d'ictère, les contraceptifs oraux doivent être prescrits avec grande prudence et sous surveillance étroite. Une cholestase liée à la prise de contraceptifs oraux a été

décrite chez des femmes qui avaient déjà présenté une cholostase de la grossesse. La prise d'un contraceptif hormonal peut entraîner une cholostase chez les femmes qui ont des antécédents de cholostase.

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

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

Maladie de la vésicule biliaire

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

Nodules hépatiques

Des nodules hépatiques (adénome et hyperplasie nodulaire focale) ont été signalés, surtout chez des femmes qui prenaient depuis longtemps un contraceptif oral. Bien que ces lésions soient extrêmement rares, elles ont causé des hémorragies intra-abdominales mortelles et doivent être envisagées en présence d'une masse abdominale, d'une douleur abdominale aiguë ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

Hépatite C

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

Système immunitaire

Œdème de Quincke

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

Surveillance et examens de laboratoire

Examen physique et suivi

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

organes pelviens de la patiente et faire un test de Papanicolaou si celle-ci est sexuellement active.

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

Systeme nerveux

Migraine et maux de tête

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

Fonction visuelle

Maladie oculaire

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

Lésions oculaires

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

Considérations périopératoires

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

Fonction psychiatrique

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

Fonction rénale

Rétention aqueuse

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

Santé reproductive

- **Fertilité**

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

- **Aménorrhée**

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

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

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

- **Réduction de l'efficacité**

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

Appareil cutané

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

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre de contraceptif oral. Si une femme conçoit pendant le traitement par ZAMINE, elle doit cesser de le prendre. Toutefois, si une grossesse survient accidentellement pendant la prise d'un contraceptif oral, aucune donnée probante n'indique que l'œstrogène et le progestatif que contient le contraceptif oral puissent porter atteinte au fœtus. Un cas d'enfant présentant une atrésie congénitale de l'œsophage à la naissance a été signalé, mais on ne sait pas s'il y avait un rapport de cause à effet entre cette anomalie et comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol.

7.1.2. Allaitement

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

Il faut recommander à la femme qui allaite d'utiliser si possible une méthode de contraception non hormonale jusqu'au sevrage complet de son enfant.

Dans les 24 heures de la prise par voie orale de comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol, environ 0,02 % de la dose de drospirénone passe dans le lait maternel des femmes dans le postpartum, ce qui se traduit par une dose quotidienne maximum de drospirénone d'environ 3 mcg chez le nourrisson.

7.1.3. Enfants et adolescents

L'innocuité et l'efficacité de la comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 16 ans. La prise de ces produits n'est pas indiquée avant l'apparition des premières règles.

7.1.4. Personnes âgées

ZAMINE n'est pas indiqué après la ménopause.

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

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

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

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

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

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

- douleur abdominale
- aménorrhée pendant et après le traitement
- œdème de Quincke (les œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber des symptômes d'œdème de Quincke chez les femmes avec un œdème de Quincke héréditaire)
- perturbations auditives
- microrragies
- modifications mammaires (sensibilité, augmentation du volume des seins, sécrétion)
- cataractes
- modifications de l'appétit
- accentuation de la courbure de la cornée
- modifications de la libido
- modification du flux menstruel
- modification du poids (augmentation ou diminution)
- modifications de la tolérance au glucose ou effet sur l'insulinorésistance périphérique
- chloasma ou mélasma pouvant persister
- ictère cholestatique
- chorée
- Maladie de Crohn
- syndrome évoquant une cystite
- état dépressif
- diarrhée
- vertiges
- dysménorrhée
- œdème
- hyperplasie endocervicale
- érythème polymorphe
- érythème noueux
- formation de calculs biliaires^a
- symptômes gastro-intestinaux (tels que crampes abdominales et ballonnements)
- maux de tête
- syndrome hémolytique et urémique^a
- éruption hémorragique
- herpes gestationis^a
- hirsutisme
- hypersensibilité
- hypertriglycémie (risque accru de pancréatite chez les utilisatrices de COC)
- hypertension
- altération de la fonction rénale
- augmentation de la taille du léiomyome utérin
- intolérance aux lentilles de contact

- jaunisse liée à la cholestase
- perturbations de la fonction hépatique
- chute des cheveux
- migraine
- nervosité
- névrite optique
- perte auditive liée à l'otosclérose
- pancréatite
- porphyrie^a
- diminution possible de la lactation lorsqu'elle est administrée immédiatement après l'accouchement
- syndrome semblable à prémenstruel
- prurit lié à la cholestase
- éruption (allergique)
- phénomène de Raynaud
- tolérance réduite aux glucides
- thrombose rétinienne
- rhinite
- saignements intermenstruels
- chorée de Sydenham^a
- lupus érythémateux disséminé
- infertilité temporaire après l'arrêt du traitement
- colite ulcéreuse
- urticaire
- candidose vaginale
- pertes vaginales
- vaginite

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

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

Les effets indésirables suivants sont ceux qui ont été le plus souvent signalés au cours des études cliniques sur comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol, soit par plus de 1 % des participantes, et qui peuvent être ou non liées au médicament : maux de tête, troubles menstruels, douleur mammaire, douleur abdominale, nausées, leucorrhée, syndrome grippal, acné, moniliase vaginale, dépression, diarrhée, asthénie, dysménorrhée, douleur dorsale, infection, pharyngite, pertes inter menstruelles, migraine, vomissements, étourdissements, nervosité, vaginite, sinusite, cystite, bronchite, gastro-entérite, réaction allergique, infection des voies urinaires, prurit, labilité émotionnelle, chirurgie, rash et infection des voies respiratoires supérieures.

8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les autres effets aux contraceptifs oraux qui sont en général moins courants ou ne surviennent qu'à

l'occasion sont les suivants : symptômes gastro-intestinaux (tels que crampes abdominales et ballonnement), saignements intermenstruels, microrragies, modification du flux menstruel, dysménorrhée, aménorrhée pendant et après le traitement, stérilité temporaire après l'arrêt du traitement, œdème, chloasma ou mélasme pouvant persister, modifications mammaires (sensibilité, augmentation du volume des seins, sécrétion), prise ou perte de poids, hyperplasies endocervicales, diminution possible de la lactation si le contraceptif oral est pris immédiatement après l'accouchement, ictère cholestatique, migraine, augmentation de la taille d'un léiomyome utérin, rash (allergique), état dépressif, diminution de la tolérance aux glucides, candidose vaginale, symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel, intolérance aux verres de contact, accentuation de la courbure de la cornée, cataractes, névrite optique, thrombose rétinienne, modifications de la libido, chorée, modifications de l'appétit, syndrome évoquant une cystite, rhinite, maux de tête, nervosité, étourdissements, hirsutisme, chute des cheveux, érythème polymorphe, érythème noueux, éruption hémorragique, vaginite, porphyrie, dysfonctionnement rénal, phénomène de Raynaud, troubles auditifs, syndrome hémolytique et urémique et pancréatite.

8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation

Selon l'expérience cumulative obtenue depuis la commercialisation de comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol, l'incidence de la thromboembolie veineuse (cas signalés de façon spontanée) est de 5,1 cas pour 100 000 années-femmes.

Les effets indésirables graves et inattendus suivants ont également été signalés dans de très rares cas chez des femmes qui prenaient de la comprimés de drospirénone et de éthinylestradiol, mais un rapport de cause à effet n'a pas été établi : pancytopenie, thrombocytopenie, arythmie, palpitations, tachycardie, extrasystoles ventriculaires, perte soudaine de l'audition, hypertension oculaire, troubles de la vue, opacifications du vitré, colite ischémique, hépatite, hyperbilirubinémie, anomalie des tests hépatiques, diminution du taux de sodium sérique, douleur osseuse, douleur des extrémités, fibroadénome du sein, convulsions, dysarthrie, paralysie faciale, hémiparésie, hypoesthésie, syncope, anxiété, nervosité, réaction de panique, kyste au sein, hématomètre causé par un polype endocervical, asthme, vascularite leucocytoclasique, lichen plan et pétéchies.

Des cas d'érythème noueux, d'érythème polymorphe et d'hypersensibilité (dont des symptômes comme rash et urticaire) ont été signalés comme des effets indésirables au médicament liés à la prise de comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol dans le cadre de la pharmacovigilance.

De plus, des événements thromboemboliques veineux et artériels (occlusion, thrombose ou embolie veineuse périphérique profonde/occlusion, thrombose ou embolie vasculaire pulmonaire et infarctus/infarctus du myocarde/infarctus cérébral ou AVC non hémorragique) ont été signalés comme des effets indésirables au médicament liés à la prise de comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol dans le cadre de la pharmacovigilance (voir [2. Contre-indications](#) et [7. Système sanguin et lymphatique](#)). La déclaration de ces effets étant volontaire et la population, de taille incertaine, il n'est pas toujours possible de faire une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un rapport de causalité avec l'exposition au médicament.

Les effets indésirables inattendus suivants ont aussi été très rarement signalés chez des utilisatrices de comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol, mais on n'a pas établi de rapport de causalité : sensations de chaud/froid, spasmes musculaires et secousses musculaires.

Étude de surveillance active post-commercialisation

Une étude de surveillance active de cohorte, prospective, contrôlée et non interventionnelle (EURAS) a été menée en Europe pour comparer l'utilisation de contraceptifs oraux contenant de la DRSP (comprimés de drospirénone et éthinylestradiol) à celle d'autres contraceptifs oraux du point de vue des risques d'événements indésirables cardiovasculaires et d'autres événements qui y sont associés. Au cours de cette étude, 58 674 utilisatrices de contraceptifs oraux ont été activement suivies pendant au total 142 475 années-femmes et 2,4 % des femmes ont été perdues de vue. Les rapports de risque pour les événements thromboemboliques veineux (TEV) et pour tous les événements thromboemboliques (TE) étaient proches de 1 et ne suggèrent donc pas un risque accru chez les utilisatrices de comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol. Les résultats excluent un risque thromboembolique 1,5 fois plus élevé chez les utilisatrices de comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol par rapport aux utilisatrices de contraceptifs oraux contenant du lévonorgestrel (LNG), et un risque thromboembolique 1,2 fois plus élevé par rapport aux utilisatrices d'autres contraceptifs oraux. Aucun cas d'arythmie pouvant évoquer une augmentation du taux de potassium sérique (p. ex., en raison de l'activité antiminéralocorticoïde de la DRSP) n'a été observé au cours de cette étude de surveillance post-commercialisation.

Le [Tableau 3](#) présente les rapports des risques instantanés et les intervalles de confiance pour les TEV, les thromboembolies artérielles (TEA) et les TE.

Tableau 3 – Rapports des risques instantanés (RRI) ajustés et intervalles de confiance pour les TEV, les TEA et les TE (analyse selon le traitement)

	Comparaison entre comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol et					
	Les CO contenant du LNG		D'autres CO		Le LNG et d'autres CO	
	RRI	IC à 95 %	RRI	IC à 95 %	RRI	IC à 95 %
TEV	1,05	0,61 à 1,81	0,77	0,48 à 1,26	0,87	0,55 à 1,37
TEA	0,25	0,05 à 1,17	0,34	0,08 à 1,52	0,30	0,07 à 1,29
TE ^a	0,85	0,51 à 1,42	0,69	0,44 à 1,12	0,76	0,49 à 1,17

Abréviations : CO = contraceptifs oraux, IC = intervalle de confiance, LNG = lévonorgestrel, TE = thromboembolies, TEA = thromboembolies artérielles, TEV = thromboembolies veineuses

a Toutes les thromboembolies (TEV et TEA)

9. Interactions médicamenteuses

9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

La prise concomitante d'un contraceptif oral et de certains autres médicaments peut entraîner des saignements intermenstruels et/ou modifier l'effet de l'un ou l'autre des médicaments (voir [Tableau 4](#) et [Tableau 5](#)). Une réduction de l'efficacité du contraceptif oral est plus probable avec les préparations à faible teneur hormonale. Avant de prescrire un contraceptif oral à une patiente, il faut connaître tous les médicaments qu'elle prend, qu'ils soient ou non de prescription.

9.3. Interactions médicament-comportement

Voir [7. Conduite et utilisation de machines](#). Les effets de comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine n'ont pas été étudiés.

9.4. Interactions médicament-médicament

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

Tableau 4 – Médicaments qui peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs oraux

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

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Réduction des taux sériques élevés de triglycérides et de cholestérol, ce qui réduit l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
Inhibiteurs de la protéase du VHC	Bocéprévir Télaprévir	Pas encore confirmé.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Ritonavir	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Benzodiazépines Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.	Traitement de courte durée : utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire ou un autre médicament. Traitement de longue durée : utiliser une autre méthode de contraception non hormonale ou augmenter la dose du contraceptif oral.
Autres médicaments	Antihistaminiques Analgésiques Antimigraineux Phénylbutazone Vitamine E	Une réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux a été signalée mais n'a pas encore été confirmée.	

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

Les femmes qui sont traitées à court terme par un de ces médicaments doivent temporairement utiliser une méthode de barrière en plus du COC ou choisir une autre méthode de contraception. La méthode de barrière doit être utilisée pendant le traitement médicamenteux concomitant et pendant 28 jours après la fin de ce traitement. Si la période d'utilisation de la méthode de barrière dépasse la fin de la prise des comprimés de la plaquette du COC, la femme doit commencer sur-le-champ à prendre les comprimés de la plaquette suivante du COC (pas de période sans médicament).

On recommande aux femmes qui reçoivent un traitement à long terme par des inducteurs actifs des

enzymes hépatiques d'utiliser une méthode de contraception non hormonale fiable.

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

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

Les contraceptifs oraux peuvent aussi entraver le métabolisme d'autres médicaments (voir [Tableau 5](#)), ce qui peut en faire augmenter (p. ex. cyclosporine) ou diminuer (p. ex. lamotrigine) les concentrations plasmatiques et tissulaires.

Tableau 5 – Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol ou d'acétaldéhyde.	Utiliser avec prudence.
Agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-2	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Les contraceptifs oraux augmentent la concentration des facteurs de coagulation et réduisent l'efficacité des anticoagulants. Les contraceptifs oraux peuvent toutefois potentialiser l'action des anticoagulants chez certaines patientes.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
Anticonvulsivants	Tous	La rétention aqueuse peut accroître le risque de convulsions.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
	Lamotrigine	Des convulsions peuvent survenir par suite de la réduction des concentrations de lamotrigine.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent altérer la tolérance au glucose et accroître la glycémie.	Utiliser un œstroprogestatif oral à faible dose ou une autre méthode de contraception non hormonale. Surveiller la glycémie.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthylidopa	L'œstrogène cause une rétention sodique et le progestatif n'a pas d'effet.	Utiliser un contraceptif oral à faible teneur en œstrogène ou une autre méthode de contraception non hormonale.
	Bêta-bloquants	Potentialisation de l'effet du médicament (diminution du métabolisme).	Adapter au besoin la dose du médicament. Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Augmentation du métabolisme et de la clairance rénale.	Il se peut qu'on doive augmenter la dose du médicament.
	Antipyrine	Altération du métabolisme.	Réduire la dose du médicament.
	AAS	Les effets de l'AAS peuvent être réduits par la prise à court terme d'un contraceptif oral.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'AAS en cas de traitement prolongé par l'AAS.
Acide aminocaproïque		En théorie, une hypercoagulabilité peut survenir parce que les contraceptifs oraux augmentent les taux de facteurs de coagulation.	Éviter la prise concomitante.
Bêta-mimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Adapter au besoin la dose du médicament. L'activité du médicament peut être excessive si le contraceptif oral est abandonné.
Caféine		Les effets de la caféine peuvent être potentialisés car les contraceptifs oraux peuvent altérer le métabolisme hépatique de la caféine.	Utiliser avec prudence.
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Son action peut être bloquée par les contraceptifs oraux. Les contraceptifs oraux peuvent aussi augmenter le métabolisme du clofibrate.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose du clofibrate.

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée des concentrations sériques.	Il pourrait être nécessaire de réduire la dose.
Cyclosporine		Possibilité d'augmentation des concentrations de cyclosporine et d'hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de cyclosporine.
Antiviraux à action directe (AAD)	Ombitasvir, paritaprévir, ritonavir, avec ou sans dasabuvir	On a montré que les AAD étaient associés à une augmentation des taux d'ALT de 5 à plus de 20 fois la limite supérieure de la normale chez les femmes en bonne santé ou infectées par le virus de l'hépatite C.	Voir 2. Contre-indications et 7. Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique
Acide folique		On a signalé que les contraceptifs oraux altéraient le métabolisme des folates.	La patiente pourrait devoir accroître sa consommation d'acide folique ou prendre un supplément.
Mépéridine		Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC en raison de la diminution du métabolisme de la mépéridine.	Associer avec prudence.
Phénothiaziniques	Toutes les phénothiazines, réserpine et médicaments semblables	Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémiant de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou un contraceptif oral à plus faible teneur hormonale. En cas de galactorrhée ou d'hyperprolactinémie, utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
Sédatifs et hypnotiques	Diazépam Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam	Augmentation de l'effet (augmentation du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Réduction de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les concentrations de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (possiblement d'autres)	Augmentation des effets secondaires (p. ex. la dépression).	Utiliser avec prudence.
Vitamine B12		On a signalé que les contraceptifs oraux pouvaient réduire les concentrations sériques de vitamine B12.	La patiente pourrait devoir accroître sa consommation de vitamine B12 ou prendre un supplément.

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

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

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

Au cours d'une étude comparative sur les interactions médicament-médicament menée auprès de 24 femmes ménopausées qui prenaient 10 mg de maléate d'énalapril deux fois par jour contre une hypertension légère, une association de 3 mg de drospirénone (DRSP) et de 1 mg d'estradiol (E2) a été comparée à un placebo. Les taux de potassium sérique ont été mesurés tous les deux jours pendant deux semaines chez toutes les participantes. Les taux de potassium sérique moyens par rapport au départ ont été de 0,22 mEq/L plus élevés chez les femmes du groupe DRSP/E2 que chez celles du groupe placebo. Les taux de potassium sérique ont également été mesurés à divers moments pendant 24 heures au départ et le 14^e jour de l'étude. Le 14^e jour, les rapports entre les C_{max} et les ASC du potassium sérique chez les femmes du groupe DRSP-E2 et celles du groupe placebo étaient de 0,955 (intervalle de confiance [IC] à 90 % : 0,914 à 0,999) et de 1,010 (IC à 90 % : 0,944 à 1,080), respectivement. Il n'y a eu aucun cas d'hyperkaliémie (taux de potassium sérique > 5,5 mEq/L) dans ni l'un ni l'autre des groupes.

Interactions métaboliques

Drospirénone

Le métabolisme de la drospirénone (DRSP) et les effets possibles de la DRSP sur les enzymes hépatiques du cytochrome P450 (CYP) ont fait l'objet d'études *in vitro* et *in vivo* (voir [10.3. Pharmacocinétique](#)). Au cours des études *in vitro*, la DRSP n'a pas modifié le renouvellement des substrats modèles des isoenzymes CYP1A2 et CYP2D6, mais a inhibé le renouvellement des substrats modèles des isoenzymes CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, la CYP2C19 étant la plus sensible. L'effet possible de la DRSP sur l'activité des isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4 a fait l'objet d'études de pharmacocinétique clinique pour lesquelles l'oméprazole, la simvastatine et le midazolam ont servi de substrats marqueurs. Au cours de cette étude menée auprès de 24 femmes ménopausées (dont 12 étaient porteuses du génotype CYP2C19 homozygote [type sauvage] et les 12 autres du génotype CYP2C19 hétérozygote), l'administration par voie orale de 3 mg de DRSP par jour pendant 14 jours n'a pas modifié la clairance orale de l'oméprazole (dose unique de 40 mg par voie orale). Deux autres études cliniques sur les interactions médicamenteuses pour lesquelles la simvastatine et le midazolam ont servi de substrats marqueurs pour l'isoenzyme CYP3A4 ont chacune été menées auprès de 24 femmes ménopausées en bonne santé. Les résultats de ces études ont démontré que la pharmacocinétique des substrats de l'isoenzyme CYP3A4 n'était pas modifiée par les concentrations de DRSP à l'état d'équilibre produites par l'administration de 3 mg de DRSP par jour. Les résultats des études *in vivo* et *in vitro* permettent de conclure qu'à une dose clinique, la DRSP semble peu susceptible d'avoir des interactions significatives avec les enzymes du cytochrome P450.

Éthinylestradiol

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

9.5. Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Les produits contenant du millepertuis commun (*Hypericum perforatum*) peuvent produire une induction des enzymes hépatiques (cytochrome P450) et de la glycoprotéine p (un transporteur de médicaments) et réduire l'efficacité des stéroïdes contraceptifs. Des saignements intermenstruels peuvent aussi y être associés.

9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

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

Tests hépatiques

Aspartate aminotransférase (AST) - diverses élévations signalées. Phosphatase alcaline et gamma-glutamyl transférase (GGT) - légère élévation.

Tests de la coagulation

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

Test de la fonction thyroïdienne

Augmentation de la fixation de la thyroxine aux protéines, comme en témoignent l'élévation des concentrations de thyroxine sérique totale et la diminution de la fixation de la T₃ sur résine.

Lipoprotéines

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

Gonadotropines

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

Tolérance au glucose

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

Prélèvements tissulaires

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

10. Pharmacologie clinique

10.1. Mode d'action

La drospirénone et l'éthinylestradiol forment un contraceptif oral combiné monophasique dont les principes actifs sont la drospirénone et l'éthinylestradiol. Les contraceptifs oraux combinés freinent la sécrétion des gonadotrophines. Leur principal mécanisme d'action est l'inhibition de l'ovulation, mais ils ont aussi d'autres effets, dont des modifications de la glaire cervicale (qui entravent la pénétration des spermatozoïdes dans l'utérus) et de l'endomètre (qui réduisent la probabilité de l'implantation).

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

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

10.2. Pharmacodynamie

La drospirénone inhibe l'ovulation et le développement folliculaire à partir d'une dose de 2 mg administrée par voie orale. On a déterminé que l'association de 3 mg de drospirénone à 0,03 mg d'éthinylestradiol était optimale pour l'inhibition de l'ovulation et la régulation du cycle.

La drospirénone a exercé une activité antialdostérone à une dose de seulement 2 mg/jour chez des volontaires en bonne santé. Il y a eu une augmentation de l'activité rénine plasmatique et des concentrations plasmatiques d'aldostérone, ainsi que de l'excrétion des métabolites de l'aldostérone. La drospirénone (2 ou 3 mg), administrée seule ou en association à l'éthinylestradiol (0,03 mg), a produit une augmentation passagère de l'excrétion de Na⁺. Les concentrations sériques de Na⁺ et de K⁺ n'ont pas été modifiées. En se servant du rapport Na⁺/K⁺ urinaire comme principal indicateur de la puissance de l'effet antialdostérone, on a déterminé que la drospirénone était en moyenne 6,6 fois plus puissante que la spironolactone.

L'association de la drospirénone (2, 3 ou 4 mg) à l'éthinylestradiol (0,03 mg) a eu un effet favorable sur le bilan lipidique, produisant une hausse du taux de HDL et une légère baisse du taux de LDL. Le taux de cholestérol total n'a pas été modifié. En outre, la tolérance au glucose selon l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale n'a pas été modifiée ou n'a été que légèrement réduite.

La drospirénone n'a eu aucun effet sur la biosynthèse de la SHBG et, administrée en association à l'éthinylestradiol (0,03 mg), a produit des augmentations des concentrations de SHBG et de transcortine (CBG) compatibles avec la dose d'éthinylestradiol.

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

10.3. Pharmacocinétique

Tableau 6 – Paramètres pharmacocinétiques moyens de drospirénone et d'éthinylestradiol (3 mg de drospirénone et 0,03 mg d'éthinylestradiol)

Drospirénone					
Valeurs moyennes (CV [%])					
Cycle/jour	N ^{bre} de sujets	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	ASC _(0-24 h) (ng·h/mL)	t _½ (h)
1/1	12	36,9 (13)	1,7 (47)	288 (25)	ND
1/21	12	87,5 (59)	1,7 (20)	827 (23)	30,9 (44)
6/21	12	84,2 (19)	1,8 (19)	930 (19)	32,5 (38)
9/21	12	81,3 (19)	1,6 (38)	957 (23)	31,4 (39)
13/21	12	78,7 (18)	1,6 (26)	968 (24)	31,1 (36)
Éthinylestradiol					
Valeurs moyennes (CV [%])					
Cycle/jour	N ^{bre} de sujets	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	ASC _(0-24 h) (pg·h/mL)	t _½ (h)
1/1	11	53,5 (43)	1,9 (45)	280,3 (87)	ND
1/21	11	92,1 (35)	1,5 (40)	461,3 (94)	ND
6/21	11	99,1 (45)	1,5 (47)	346,4 (74)	ND
9/21	11	87,0 (43)	1,5 (42)	485,3 (92)	ND
13/21	10	90,5 (45)	1,6 (38)	469,5 (83)	ND

ND = non disponible

Absorption :

La biodisponibilité absolue de la drospirénone (DRSP) provenant d'un seul comprimé est d'environ 76 %. La biodisponibilité absolue de l'éthinylestradiol (ÉE) est d'environ 40 % par suite de la conjugaison présystémique et du métabolisme de premier passage. La biodisponibilité absolue de ZAMINE, comprimé qui contient une association de drospirénone et d'éthinylestradiol, n'a pas été évaluée. Les concentrations sériques de DRSP et d'ÉE sont maximum d'une à trois heures après l'administration de drospirénone et d'éthinylestradiol. Après l'administration d'un seul comprimé de drospirénone et d'éthinylestradiol, la biodisponibilité relative, comparativement à une suspension, a été de 107 % pour la DRSP et de 117 % pour l'ÉE.

Les paramètres pharmacocinétiques de la DRSP sont proportionnels à la dose après l'administration de doses uniques allant de 1 à 10 mg. L'état d'équilibre des concentrations de DRSP a été atteint 10 jours après le début de l'administration quotidienne de drospirénone et d'éthinylestradiol. L'administration de doses multiples de drospirénone et d'éthinylestradiol a produit une C_{max} et une ASC_(0-24 h) sériques de deux à trois fois plus élevées (voir le [Tableau 6](#)).

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

Effet des aliments

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

Distribution :

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

La DRSP ne se lie pas à la SHBG ni à la CBG, mais sa liaison à d'autres protéines sériques est d'environ 97 %. La prise de doses multiples durant trois cycles n'a pas modifié la fraction libre (mesurée aux concentrations minimales). On signale que l'ÉE se lie fortement, mais non spécifiquement, à l'albumine sérique (environ à 98,5 %) et qu'il produit une augmentation des concentrations sériques de SHBG et de CBG. Les effets de l'ÉE sur la SHBG et la CBG n'ont pas été modifiés quand on a fait varier la dose de DRSP entre 2 et 3 mg.

Métabolisme :

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

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

Élimination :

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

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents (< 16 ans) :** On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique. ZAMINE n'est pas indiqué avant l'apparition des premières règles.
- **Personnes âgées :** On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique. ZAMINE n'est pas indiqué après la ménopause.
- **Sexe :** ZAMINE est destiné uniquement aux femmes en âge de procréer.
- **Grossesse et allaitement :**
 - **Grossesse :** ZAMINE n'est pas indiqué pendant la grossesse (voir [2. Contre-indications](#) et [7.1.1. Grossesse](#)).
 - **Allaitement :** Il ne semble pas y avoir d'effet sur la quantité de lait maternel ou sa qualité. Rien n'indique que les contraceptifs oraux à faible dose ont des effets

nocifs sur les nourrissons allaités (voir [7.1.2. Allaitement](#)).

- **Origine ethnique** : L'effet de la race sur l'élimination de drospirénone et d'éthinylestradiol n'a pas été évalué.
- **Insuffisance hépatique** : ZAMINE est contre-indiqué en présence de dysfonctionnement hépatique (voir [7. Mises en garde et précautions](#)). La demi-vie terminale moyenne de la DRSP chez des femmes présentant une insuffisance hépatique modérée a été 1,8 fois plus longue que chez des femmes ayant une fonction hépatique normale.
- **Insuffisance rénale** : ZAMINE est contre-indiqué en présence d'insuffisance rénale (voir [7. Fonction rénale](#)).

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

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver les comprimés dans leur emballage d'origine, entre de 15°C à 30°C.

Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Il faut demander à un pharmacien comment jeter les médicaments dont on n'a plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

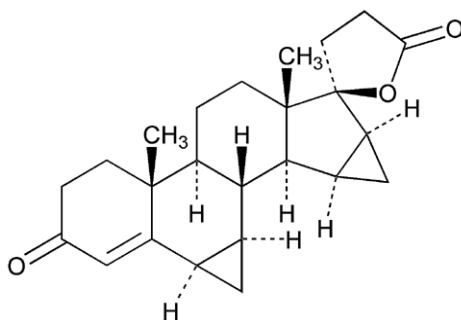
Drospirénone :

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : drospirénone

Nom chimique : 6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -diméthylène-3-oxo-17 α -prégn-4-ène-21, 17-carbolactone (UICPA) [6R-(6 α , 7 α , 8 β , 9 α , 10 β , 13 β , 14 α , 15 α , 16 α , 17 β)-1,3',4',6, 7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,20,21-hexadécahydro- 10,13-diméthylspiro[17H-dicyclopropa[6,7:15, 16] cyclopenta[α]phénanthrène-17,2'(5'H)-furan]-3,5'(2H)-dione (USAN)

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₄H₃₀O₃ (366,49 g/mol)

Formule développée :



Description : Poudre cristalline blanche ou blanchâtre. Franchement soluble dans le

dichlorométhane; soluble dans l'acétone, le méthanol, l'acétate d'éthyle, le diméthoxyéthane et le toluène; assez soluble dans l'alcool éthylique; presque insoluble dans l'eau, le n-hexane et l'éther isopropylique. L'intervalle de fusion est de 199 à 201 °C.

pK_a : Molécule neutre sans propriétés acido-basiques dans les solutions aqueuses (pH de 1 à 12)

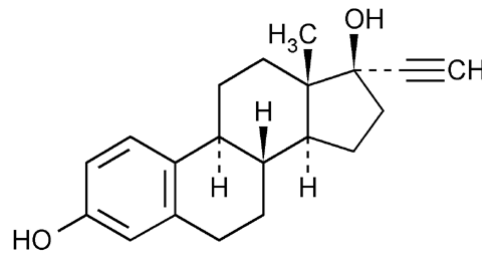
Coefficient de partage : log P_{ow} = 3,08

Éthinylestradiol :

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : éthinylestradiol

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

Formule développée :



Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₀H₂₄O₂ (296,40 g/mol)

Description : Cristaux ou poudre cristalline blancs ou jaunâtres. Franchement soluble dans l'éther, l'alcool éthylique, l'acétone et le dioxane; soluble dans le chloroforme et les solutions d'hydroxydes alcalins; pratiquement insoluble dans l'eau. L'intervalle de fusion est de 181 à 185 °C.

pKa : 10,25 ± 0,04

Coefficient de partage : log P_{ow} = 4,17 ± 0,03 (pH = 5)
4,20 ± 0,04 (pH = 7)
4,15 ± 0,04 (pH = 9)

14. Études cliniques**14.1. Études cliniques par indication****Contraception orale**

L'efficacité contraceptive de la comprimés de drospirénone et de l'éthinylestradiol a été démontrée au cours de trois études cliniques clés ouvertes et multicentriques menées auprès de femmes de 16 à 40 ans (voir [Tableau 7](#)).

Tableau 7 – Efficacité contraceptive de comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol au cours de trois études cliniques clés

	Étude n°1	Étude n°2	Étude n°3
Indice de Pearl corrigé^a			
Nombre de cycles	3 192	18 418	9 490

	Étude n°1	Étude n°2	Étude n°3
Nombre de grossesses	1	10	3
Indice de Pearl	0,41	0,71	0,41
Taux de grossesse corrigé^a			
Cycles terminés/sujet	13	13	26
Nombre de sujets	220	1 186	268
Nombre de grossesses	1	10	3
Taux de grossesse (%)	0,46	0,84	1,18

a Pour exclure l'utilisation concomitante d'autres contraceptifs

Pour 11 des 14 grossesses survenues pendant le traitement par comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol, il se peut que certains facteurs (comprimés oubliés, diarrhée, etc.) aient réduit l'efficacité contraceptive. Ces grossesses peuvent donc être attribuées à une mauvaise utilisation du médicament.

Traitement de l'acné

L'efficacité de la comprimés de drospirénone et de l'éthinylestradiol pour le traitement de l'acné modérée a été démontrée au cours de deux études cliniques clés multicentriques, comparatives et à double insu menées auprès de femmes de 16 à 40 ans.

Étude A07158

Les principaux objectifs de l'étude étaient de comparer la comprimés de drospirénone et l'éthinylestradiol à une préparation triphasique contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol et 0,180, 0,215 ou 0,250 mg de norgestimate (ÉE/NGM) pour ce qui est du changement relatif du pourcentage de lésions inflammatoires (papules + pustules + nodules), du changement relatif du pourcentage de lésions totales (papules + pustules + nodules + comédons ouverts et fermés) et de la proportion des sujets chez qui il y avait une atténuation de l'acné du visage entre la répartition aléatoire et le 6^e cycle selon l'évaluation globale de l'investigateur.

Des sujets de sexe féminin ont été répartis au hasard pour recevoir comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol (n = 568) ou l'ÉE/NGM (n = 586) pendant six cycles de traitement.

Le changement relatif (réduction) du départ au 6^e cycle pour ce qui est du pourcentage moyen de lésions inflammatoires a été de 73,4 % avec comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol et de 71,0 % avec l'ÉE/NGM (la valeur p du test de t unilatéral pour la non-infériorité est de moins de 0,001) selon l'analyse portant sur l'ensemble des sujets.

Le changement relatif (réduction) du départ au 6^e cycle pour ce qui est du pourcentage moyen de lésions totales a été de 67,6 % avec comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol et de 64,3 % avec l'ÉE/NGM selon l'analyse portant sur l'ensemble des sujets.

Pour ce qui est de l'évaluation globale de l'investigateur, il y a eu une atténuation de l'acné du visage chez 95,6 % des sujets traités par comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol et 92,1 % des sujets traités par l'ÉE/NGM selon l'analyse portant sur l'ensemble des sujets.

L'analyse selon le protocole a produit des résultats semblables à ceux de l'analyse portant sur l'ensemble des sujets.

Étude AM80

Cette étude multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire a été menée pour comparer l'effet de la comprimés de drospirénone et de l'éthinylestradiol à celui d'une association contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol et 2 mg d'acétate de cyprotérone (ÉE/ACP). L'étude a porté sur neuf cycles de

traitement. Un total de 128 femmes atteintes d'acné (de 16 à 33 ans et ayant au moins huit lésions papulopustuleuses du visage) ont été réparties au hasard pour recevoir comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol (n = 82) ou l'ÉE/ACP (n = 43). Le principal critère d'évaluation était le nombre de lésions d'acné. Après neuf cycles de traitement, le nombre moyen de lésions d'acné avait baissé de 37,51 % dans le groupe traité par la comprimés de drospirénone et l'éthinylestradiol et de 35,03 % dans le groupe traité par l'ÉE/ACP selon l'analyse en intention de traiter (valeur p du test de Wilcoxon = 0,0006).

L'analyse selon le protocole a produit des résultats semblables à ceux de l'analyse en intention de traiter.

14.2. Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, croisée bidirectionnelle, à dose unique par voie orale (dose de 6,0 mg / 0,06 mg sous forme de 2 x 3,0 mg / 0,03 mg) des comprimés ZAMINE 3,0 mg / 0,03 mg (fabriqué par Leon Farma Laboratories, S.A. pour Apotex Inc.) et des comprimés YASMIN^{MD} 21, 3,0 mg / 0,03 mg (Bayer Inc., Canada), a été menée chez des femmes adultes asiatiques en bonne santé et à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité des 16 sujets inclus dans l'analyse statistique de la drospirénone et de l'éthinylestradiol sont présentées dans les tableaux suivants.

Tableau 8 - Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives

Drospirénone (2 × 3,0 mg / 0,03 mg drospirénone / éthinylestradiol) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-72h} (ng·h/mL)	921,30 952,30 (23,17)	911,95 932,15 (20,72)	101,0	97,5 – 104,7
C _{max} (ng/mL)	66,55 68,44 (21,29)	70,89 71,73 (17,24)	93,9	85,4 – 103,2
T _{max} [§] (h)	1,42 (1,00 – 3,00)	1,50 (1,00 – 5,02)		
¹ Comprimés ZAMINE (drospirénone/éthinylestradiol), 3,0 mg / 0,03 mg (fabriqué par Leon Farma Laboratories, S.A. pour Apotex Inc.). ² Comprimés YASMIN ^{MD} 21 (drospirénone/éthinylestradiol) comprimés, 3,0 mg / 0,03 mg (Bayer Inc., Canada). ³ Exprimé uniquement sous forme de médiane (intervalle). En raison de la longuedemi vie d'élimination de la drospirénone, l'AUC _t et la T _½ n'ont pas pu être calculées avec précision à partir des données obtenues dans cette étude.				

Tableau 9 - Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives

Éthinylestradiol (2 × 3,0 mg / 0,03 mg drospirénone / éthinylestradiol) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (pg·h/mL)	1 352,90 1 449,80 (37,66)	1 340,55 1 421,51 (34,90)	100,9	96,5 – 105,6
ASC _i (pg·h/mL)	1 403,66 1 507,08 (38,53)	1 383,96 1 469,99 (35,54)	101,4	97,2 – 105,8
C _{max} (pg/mL)	125,68 132,70 (31,52)	130,86 138,22 (33,29)	96,0	90,8 – 101,6
T _{max} ⁵ (h)	2,00 (1,25 – 2,52)	1,75 (1,00 – 3,00)		
T _{1/2} ⁶ (h)	14,91 (23,16)	14,58 (17,71)		

¹ Comprimés ZAMINE (drospirénone/éthinylestradiol), 3,0 mg / 0,03 mg (fabriqué par Leon Farma Laboratories, S.A. pour Apotex Inc.).
² Comprimés YASMIN^{MD} 21 (drospirénone/éthinylestradiol) comprimés, 3,0 mg / 0,03 mg (Bayer Inc., Canada).
³ Exprimé uniquement sous forme de médiane (intervalle).
⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

16. Toxicologie non clinique

Toxicité générale

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

Tableau 10 – Études de toxicité chronique sur la drospirénone (DRSP) et l'éthinylestradiol (ÉE)

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

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

Les modifications observées après l'administration de la drospirénone seule comprenaient les suivantes :

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

On a observé une gamme d'effets œstrogéniques, progestatifs et antiminéralocorticoïdes liés aux composés après l'administration de l'association œstroprogestative à des souris femelles, des rates et des guenons. On a en outre observé une inhibition de certains effets œstrogéniques (réduction du poids et de la consommation de nourriture [rat], modifications hématologiques [rat, singe] et augmentation du poids de l'utérus [souris]) et progestatifs (augmentation du poids et de la consommation de nourriture [rat]).

Des effets synergiques ont été observés chez la souris et le rat, dont atrophie des glandes interstitielles des ovaires et diminution de la masse du corps jaune et du nombre de cycles sexuels chez la souris et diminution du poids des ovaires et augmentation de l'activité de la N-déméthylase hépatique chez le rat. L'administration de l'association œstroprogestative à des rates et à des macaques irus a éliminé certains des effets associés à l'administration d'une seule des substances (modifications de la teneur en enzymes Hépatiques du cytochrome P450). Il y a eu un seul cas de toxicité manifeste, soit mort possiblement attribuable à la substance d'un macaque irus qui avait reçu l'association œstroprogestative (3 mg/kg de drospirénone + 0,03 mg/kg d'éthinylestradiol) pendant 11 semaines.

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

Génotoxicité

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

À une concentration de 10 à 60 mcg/mL, la drospirénone a augmenté de façon proportionnelle à la dose la synthèse imprévue d'ADN dans des hépatocytes primaires de rates *in vitro*. L'administration de 10 mg/kg/jour de drospirénone par voie intragastrique pendant 14 jours consécutifs a produit deux formes d'adduits à l'ADN dans le foie des rats et des rates. De faibles concentrations de trois adduits à l'ADN liés au composé ont également été observées dans le foie de souris femelles ayant reçu

10 mg/kg/jour de drospirénone, seule ou en association à 0,1 mg/kg/jour d'éthinylestradiol, au cours de l'étude sur la cancérogénicité. Contrairement aux résultats obtenus chez les rongeurs, ceux d'une étude *in vitro* au cours de laquelle on a évalué 5 mcg/mL de drospirénone dans des coupes de foie humain n'ont pas indiqué que la drospirénone entraînait la formation d'adduits à l'ADN dans les tissus humains. Comme on n'a pas observé de tumeurs hépatiques liées à la drospirénone chez la souris et le rat, cette interaction avec l'ADN dans le foie de rongeurs est d'une pertinence biologique douteuse pour l'évaluation des risques chez l'être humain.

Cancérogénicité

La cancérogénicité de la drospirénone, administrée seule et en association à l'éthinylestradiol, a été évaluée chez des souris femelles et des rates.

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

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

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

Chez les animaux recevant la plus faible dose de l'association œstroprogestative, il a semblé y avoir, par rapport au groupe témoin, une hausse de l'incidence des adénomes de l'endomètre accompagnée d'une baisse de l'incidence des adénocarcinomes de l'endomètre. Dans les groupes qui recevaient une dose moyenne ou une dose élevée de l'association œstroprogestative, il n'y a eu aucun cas d'adénome ni d'adénocarcinome de l'endomètre, c'est-à-dire que l'incidence des tumeurs utérines a été inférieure à celle observée chez les animaux témoins. Administré seul à une dose moyenne ou élevée, l'éthinylestradiol a produit une franche augmentation de l'incidence de ces tumeurs utérines. Ainsi, la présence de drospirénone dans l'association médicamenteuse a semblé supprimer l'effet œstrogénique néfaste sur l'utérus. Le traitement par la plus forte dose d'éthinylestradiol a augmenté l'incidence des adénocarcinomes des glandes mammaires. Cet effet a lui aussi été complètement neutralisé par la drospirénone dans le groupe recevant l'association médicamenteuse.

Toxicité pour la reproduction et le développement :

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

Comme on pouvait s'y attendre compte tenu de l'activité pharmacologique d'une association œstroprogestative, on a observé des perturbations du cycle œstral et une altération passagère de la

fertilité chez des rates qui avaient reçu pendant six semaines avant l'accouplement 5 mg/kg/jour de drospirénone et 0,05 mg/kg/jour d'éthinylestradiol ou plus. Les pertes pré- et post-implantation ont augmenté significativement quand 10 mg/kg/jour de drospirénone et 0,1 mg/kg/jour d'éthinylestradiol avaient été administrés à des rates pendant la phase de pré-implantation.

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

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

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

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

17. Monographies de référence

1. YASMIN^{MD} 21 et YASMIN^{MD} 28 (Comprimés, drospirénone à 3 mg et éthinylestradiol à 0,03 mg), numéro de contrôle de la présentation 290097, Monographie de produit, Bayer Inc. (2025-07-07)

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr **ZAMINE^{MD} 21**

Pr **ZAMINE^{MD} 28**

Comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol

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

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

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

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

À quoi sert ZAMINE :

- Contraception
- Traitement de l'acné modérée chez les femmes d'au moins 16 ans qui peuvent prendre des pilules anticonceptionnelles et ont eu leurs premières règles

Comment fonctionne ZAMINE :

Contraception

ZAMINE est une pilule anticonceptionnelle (contraceptif oral). Il est considéré comme un contraceptif oral combiné parce qu'il contient deux hormones sexuelles féminines : drospirénone et éthinylestradiol.

ZAMINE agit de deux façons :

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

Traitement de l'acné

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

Efficacité des pilules anticonceptionnelles combinées

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

- la pilule est prise **CONFORMÉMENT AUX DIRECTIVES DU MÉDECIN**, et si
- la pilule contient au moins 20 microgrammes d'œstrogène.

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

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

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

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

Nombre de grossesses pour 100 femmes par année :

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

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

Les ingrédients de ZAMINE sont :

Ingrédients médicinaux : drospirénone et éthinylestradiol

Ingrédients non médicinaux :

- Comprimés jaunes (contenant des hormones) : Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, amidon de maïs, amidon prégélatinisé, crospovidone (Polyplasdone XL), crospovidone (Polyplasdone XL-10), dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, macrogol 3350 (polyéthylèneglycol), oxyde de fer jaune (E172), polysorbate 80 (Tween 80), povidone K-30, stéarate de magnésium et talc.
- Comprimés blancs (sans hormone) : Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), lactose anhydre, macrogol 3350 (polyéthylèneglycol), povidone K-30, stéarate de magnésium et talc.

ZAMINE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

- Comprimés jaunes : 3 mg de drospirénone et 0,03 mg d'éthinylestradiol
- Comprimés blancs (sans hormone) : pas d'ingrédient médicinal

Les comprimés ZAMINE sont offerts en schéma de 21 jours (ZAMINE 21) et de 28 jours (ZAMINE 28).

N'utilisez pas ZAMINE dans les cas suivants :

- Vous avez ou avez déjà eu des caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs
- Vous avez ou avez déjà eu une inflammation ou une enflure des veines
- Vous avez ou avez déjà eu un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une crise cardiaque
- Vous avez ou avez déjà eu des problèmes de santé qui modifient l'afflux de sang au cerveau
- Vous avez ou avez déjà eu une coronaropathie (p. ex. douleur à la poitrine), ou un trouble qui pourrait être un signe avant-coureur d'AVC (comme un accident ischémique transitoire ou un léger AVC réversible)
- Vous avez ou avez déjà eu une maladie des valvules cardiaques accompagnée de complications
- Vous avez ou avez déjà eu des problèmes de santé graves ou multiples qui vous rendent plus sujette à la formation de caillots de sang dans les veines ou les artères, notamment :
 - vous avez ou avez déjà présenté une hypertension artérielle (haute pression) grave
 - vous avez des troubles héréditaires ou acquis du système de coagulation sanguine (p. ex. une mutation du facteur V de Leiden)
 - vous avez ou avez déjà eu un diabète accompagné de complications
 - vous avez ou avez déjà eu des taux très élevés de cholestérol ou de triglycérides dans le sang
 - vous fumez et avez plus de 35 ans
 - vous souffrez ou avez déjà souffert de migraines
 - vous devez subir une chirurgie lourde
 - vous devez ou avez dû garder le lit pendant une longue période
- Vous prenez l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir pour le

traitement de l'hépatite C. L'utilisation de ces médicaments avec ZAMINE pourrait entraîner des troubles hépatiques

- Vous avez ou avez déjà présenté une jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau)
- Vous avez une maladie du foie ou une tumeur du foie
- Vous avez ou avez déjà eu un cancer du sein ou de l'utérus ou autre cancer œstrogénodépendant connu ou soupçonné
- Vous avez ou avez déjà eu un saignement vaginal inhabituel et inexpliqué
- Vous avez ou avez déjà subi une perte de la vue causée par une maladie des vaisseaux sanguins des yeux
- Vous êtes enceinte ou croyez l'être
- Vous avez ou avez déjà présenté une inflammation du pancréas associée à des taux élevés de matières grasses dans le sang
- Vous avez une maladie des reins
- Vous avez une maladie des glandes surrénales
- Vous êtes allergique à la drospirénone, à l'éthinylestradiol ou à tout autre ingrédient de ZAMINE ou de son contenant

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

- vous fumez
- vous avez un excès de poids
- vous avez déjà eu une maladie des seins (p. ex. bosses dans les seins) ou avez des antécédents familiaux de cancer du sein
- avoir des antécédents familiaux de caillots sanguins, de crises cardiaques ou d'accidents vasculaires cérébraux
- vous êtes atteinte de diabète
- vous avez une maladie du cœur
- vous avez des antécédents de convulsions / d'épilepsie
- vous avez des antécédents de dépression
- vous portez des verres de contact
- vous avez des fibromes utérins (tumeurs bénignes de l'utérus)
- vous allaitez
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé
- vous souffrez d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin telle que maladie de Crohn ou colite ulcéreuse
- vous souffrez du syndrome hémolytique et urémique
- vous souffrez d'anémie drépanocytaire
- vous avez des problèmes des valvules cardiaques et/ou un rythme cardiaque irrégulier
- vous souffrez d'un trouble appelé œdème de Quincke héréditaire ou avez déjà présenté une enflure

de parties du corps comme les mains, les pieds, le visage ou les voies aériennes

Autres mises en garde :

- **Bilans de santé et examens :**

- Pendant que vous prenez ZAMINE, vous consulterez régulièrement votre professionnel de la santé.
- Il pourrait :
 - vous faire passer une analyse sanguine pour vérifier votre taux de potassium. Cette analyse doit être faite pendant le premier mois de la prise de ZAMINE.
 - prendre votre pression sanguine.
 - faire un examen des seins, du foie, de l'abdomen et du bassin, y compris un test de Papanicolaou.
- Vous devez consulter votre professionnel de la santé dans les trois mois suivant l'examen initial et, par la suite, au moins une fois par année.
- Si vous devez subir des examens de laboratoire, vous devez le dire à votre professionnel de la santé, car ZAMINE peut modifier les résultats de certaines analyses sanguines.

- **Interventions chirurgicales :**

- Informez votre professionnel de la santé si vous devez subir une chirurgie lourde. Il vous dira de cesser de prendre ZAMINE un mois avant la chirurgie et de ne pas prendre ZAMINE pendant un certain temps après la chirurgie ou pendant la période où vous devrez garder le lit.
- Si vous consultez un autre professionnel de la santé, dites-lui que vous prenez ZAMINE.

- **Taux élevés de potassium dans le sang :**

- ZAMINE est une pilule anticonceptionnelle qui contient un œstrogène et un progestatif. Le progestatif que contient ZAMINE porte le nom de drospirénone et peut accroître le taux de potassium dans le sang.
- Par conséquent, vous ne devez pas prendre ZAMINE si vous êtes atteinte d'une maladie des reins, du foie ou des glandes surrénales (maladie qui altère l'équilibre hydrique et minéral dans l'organisme), car cela pourrait causer de graves problèmes de santé, entre autres des problèmes cardiaques.
- D'autres médicaments peuvent également accroître le taux de potassium. Voir « [Les produits suivants pourraient interagir avec ZAMINE](#) » ci-dessous pour connaître la liste des médicaments qui peuvent avoir un effet sur votre taux de potassium.

- **Problèmes de peau :**

- ZAMINE peut causer le chloasma (taches gris-brun sur le visage), surtout si vous avez déjà eu ce trouble de la peau.
- Évitez l'exposition au soleil ou aux rayons ultraviolets pendant que vous prenez ZAMINE si

vous avez déjà fait un chloasma.

- **Grossesse et allaitement :**

- **Prise au cours de la grossesse**

- Ne prenez pas ZAMINE si vous êtes enceinte.
- Consultez votre professionnel de la santé immédiatement si vous tombez enceinte ou si vous croyez l'être pendant que vous prenez ZAMINE, car, dans une telle situation, la prise de ce médicament comporte des risques dont vous devez discuter avec votre professionnel de la santé.

- **Prise pendant l'allaitement**

- Vous ne devez pas utiliser ZAMINE si vous allaitez.
- On sait que les hormones que contient ZAMINE passent dans le lait maternel. Cela peut provoquer un jaunissement de la peau et une augmentation du volume des seins chez votre enfant. Ces hormones peuvent aussi réduire la quantité et la qualité du lait maternel.
- Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception qui vous pourraient vous convenir.

- **Prise après une grossesse, une fausse couche ou un avortement**

- Votre professionnel de la santé déterminera le délai à respecter avant de commencer à prendre ZAMINE après un accouchement, une fausse couche ou un avortement.

- **Grossesse après l'arrêt de la prise de ZAMINE**

- Vous devriez avoir vos règles quand vous cesserez de prendre ZAMINE. Attendez jusqu'à vos prochaines règles avant de concevoir. Ainsi, la date du début de la grossesse pourra être déterminée avec plus d'exactitude.
- Votre professionnel de la santé pourra vous recommander une méthode de contraception à utiliser dans l'intervalle.

ZAMINE peut entraîner des effets secondaires graves, dont les suivants :

- **Caillots de sang dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau**

- La drospirénone, le progestatif que contient ZAMINE, pourrait être associée à un plus grand risque de caillots de sang que certains autres progestatifs (y compris le lévonorgestrel). Parlez à votre professionnel de la santé des options qui s'offrent à vous.
- Le risque de caillot semble augmenter avec la dose d'œstrogènes. Votre professionnel de la santé veillera à ce que vous preniez la plus faible dose d'œstrogènes possible.

- L'incidence des caillots de sang est plus élevée chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal. La formation de caillots de sang est l'effet secondaire grave le plus courant des pilules anticonceptionnelles. Ces caillots sanguins peuvent entraîner la mort ou une invalidité. Le risque de formation de caillots de sang est particulièrement élevé pendant la première année où une femme prend un contraceptif hormonal ou recommence à prendre le même ou un autre contraceptif hormonal.
 - Des caillots peuvent se former dans de nombreuses régions de l'organisme. Lorsqu'un caillot se forme dans un vaisseau sanguin de l'œil, cela peut causer une cécité ou une diminution de l'acuité visuelle, ou s'il se forme dans un vaisseau qui alimente en sang un bras ou une jambe, cela peut causer des lésions dans le membre ou entraîner la perte du membre.
 - Vous devez être attentive aux symptômes et aux signes d'effets secondaires graves (voir [Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard](#)). Téléphonnez sans tarder à votre professionnel de la santé s'ils surviennent.
- **Cancer du sein, cancer du col de l'utérus ou tumeurs du foie**
 - ZAMINE peut accroître le risque de cancer du sein, de cancer du col de l'utérus ou de tumeurs du foie. Ces cancers peuvent mettre la vie en danger ou entraîner la mort.
- **Cancer du sein**
 - Votre risque de cancer du sein augmente avec l'âge et si vous avez des antécédents familiaux marqués de cancer du sein (mère ou sœur).
 - Certaines femmes qui prennent ZAMINE risquent davantage de présenter un cancer du sein. Les autres facteurs pouvant augmenter le risque de cancer du sein sont notamment :
 - le surpoids
 - le fait de n'avoir pas eu d'enfant
 - une première grossesse à terme tardive
 - la prise prolongée de la pilule anticonceptionnelle (plus de huit ans)
 - le fait d'avoir commencé tôt à prendre la pilule anticonceptionnelle
 - Il est recommandé de passer un examen annuel des seins effectué par un professionnel de la santé. Demandez conseil à votre professionnel de la santé sur l'auto-examen régulier des seins.
 - **Cancer du col de l'utérus**
 - Votre risque de cancer du col de l'utérus est accru si vous avez une infection persistante par le virus du papillome humain (VPH).

- **Tumeurs du foie**
 - Le risque de tumeurs du foie augmente avec la durée de l'utilisation de contraceptifs hormonaux.
 - Ces tumeurs sont extrêmement rares.
- **Maladie de la vésicule biliaire**
 - Chez les femmes qui prennent des pilules anticonceptionnelles, il y a un plus grand risque de maladie de la vésicule biliaire exigeant une chirurgie au cours de l'année suivant le début de la prise des pilules.
 - Le risque de maladie de la vésicule biliaire peut doubler après quatre à cinq années d'utilisation.
- **Saignements vaginaux**
 - Au cours des trois premiers mois de la prise de ZAMINE, vous pourriez avoir de légers saignements irréguliers, c'est-à-dire des saignements vaginaux entre les règles. Ceux-ci disparaissent en général par la suite. S'ils ne disparaissent pas, adressez-vous à votre professionnel de la santé ou à un professionnel de la clinique.

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

Les produits suivants pourraient interagir avec ZAMINE :

- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, y compris la primidone, la phénytoïne, les barbituriques, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le topiramate et le felbamate
- les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, y compris la rifampicine et la rifabutine
- les médicaments utilisés pour traiter les infections à VIH, y compris le ritonavir et la névirapine
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, y compris les pénicillines, les tétracyclines, la clarithromycine et l'érythromycine
- un médicament utilisé pour prévenir les rejets d'organes, appelé cyclosporine
- les médicaments utilisés pour traiter l'hépatite C, notamment :
 - l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir, avec ou sans dasabuvir
 - le bocéprévir et le télaprévir
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, y compris la griséofulvine, le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole et le voriconazole
- les médicaments pour la réduction des taux de cholestérol, y compris le clofibrate
- les médicaments utilisés pour le traitement de certaines maladies du cœur ou l'hypertension, y compris le diltiazem et le vérapamil
- les médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline
- la prednisone, un médicament utilisé pour traiter de nombreuses affections différentes comme

l'asthme, les réactions allergiques et l'arthrite

- les sédatifs et les hypnotiques, des médicaments utilisés pour favoriser ou maintenir le sommeil, y compris les benzodiazépines, les barbituriques, l'hydrate de chloral, le glutéthimide et le méprobamate
- un médicament contre la douleur appelé mépéridine
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression, y compris la clomipramine
- un médicament pour le traitement de la sclérose en plaques appelé tizanidine
- un médicament pour le traitement de l'asthme appelé théophylline
- les médicaments susceptibles d'accroître les taux de potassium, par exemple :
 - anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pris à long terme contre l'arthrite ou d'autres problèmes (p. ex. ibuprofène, naproxène ou autres)
 - diurétiques d'épargne potassique (spironolactone et autres) utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (haute pression) et la rétention d'eau
 - suppléments de potassium
 - inhibiteurs de l'ECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II contre l'hypertension (p. ex. captopril, énalapril, lisinopril, losartan, valsartan et irbésartan)
 - héparine, utilisée pour fluidifier le sang et prévenir les caillots sanguins
- certains suppléments alimentaires, y compris la vitamine B12 et l'acide folique
- les antiacides, utilisés pour traiter les brûlures d'estomac. Vous devez les prendre 2 heures avant ou après la prise de ZAMINE
- le millepertuis commun, un produit à base d'herbes médicinales employé principalement dans le traitement des humeurs dépressives
- le jus de pamplemousse
 - Certains médicaments peuvent réduire l'efficacité contraceptive des pilules anticonceptionnelles ou augmenter la fréquence des saignements intermenstruels. ZAMINE peut aussi interagir avec d'autres médicaments.

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

Comment utiliser ZAMINE :

1. Lisez ces directives

- avant de commencer à prendre les pilules, et
- en cas de doute sur ce que vous devez faire.

2. Prenez les pilules exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de lui, sans quoi, vous pourriez concevoir.

3. Déterminez avec votre professionnel de la santé ou un professionnel de la clinique quel jour vous convient le mieux pour entamer la première plaquette de pilules (schéma de

21 ou de 28 jours).

4. Vous devriez utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex., condoms en latex ou en polyuréthane et mousse ou gel spermicide) pendant les **7 premiers jours** du premier cycle de prise des pilules au cas où vous oublieriez de prendre des pilules pendant que vous vous habituez à les prendre.
5. **Les vomissements, la diarrhée ou certains médicaments**, tels que les antibiotiques, peuvent réduire l'efficacité des pilules. Utilisez une méthode supplémentaire, comme des **condoms** en latex ou en polyuréthane et une mousse ou un gel spermicide, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre professionnel de la santé ou vous rendre à la clinique.
6. Consultez votre professionnel de la santé dans les trois mois suivant l'examen initial et, par la suite, au moins une fois par année.
7. **Si un professionnel de la santé vous prescrit un traitement médical quelconque, ne manquez pas de lui dire que vous prenez des pilules anticonceptionnelles.**
8. Votre professionnel de la santé vous conseillera sur le délai à respecter avant de commencer à prendre la pilule anticonceptionnelle après un accouchement, une fausse couche ou un avortement thérapeutique.
9. **Vous pouvez prendre la pilule anticonceptionnelle de façon ininterrompue (sans période d'arrêt).**
10. **Si vous avez d'autres questions, téléphonez à votre professionnel de la santé ou à la clinique.**

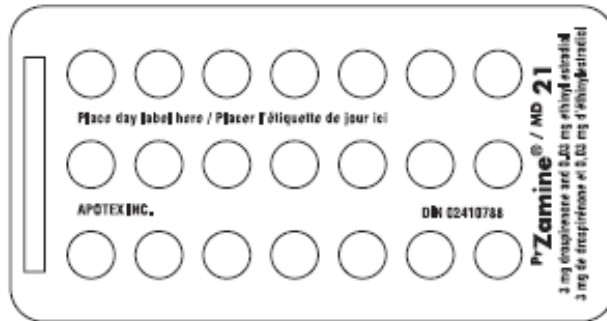
MODE D'EMPLOI

Avant de commencer :

- **vérifiez la plaquette** pour savoir si elle contient 21 ou 28 pilules.
- **examinez aussi la plaquette** pour savoir 1) où commencer et 2) l'ordre dans lequel les pilules doivent être prises (suivez les flèches).

A. Plaquette de 21 pilules (ZAMINE 21)

Plaquette de 21 pilules : prise d'une pilule jaune « active » contenant des hormones chaque jour pendant 3 semaines et d'aucune pilule la 4^e semaine.



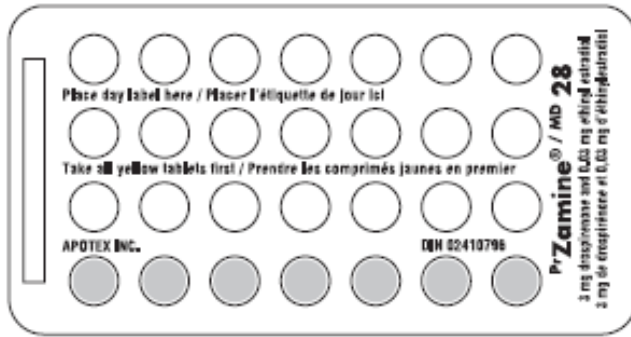
Ce schéma prévoit la prise de pilules pendant 21 jours et d'aucune pilule pendant 7 jours. La période où vous ne prenez pas de pilule ne doit pas dépasser 7 jours consécutifs.

Prise de ZAMINE 21

1. **Le premier jour de vos règles (saignements) est le jour 1 du cycle.** Votre professionnel de la santé peut vous conseiller sur le moment où commencer à prendre ZAMINE 21. Vous devrez commencer à prendre les pilules le jour 1 (premier jour de vos règles), le jour 5 de votre cycle ou encore le premier dimanche après le début de vos règles. Si vos règles commencent un dimanche, prenez votre première pilule ce jour-là.
2. **Prenez une pilule à peu près à la même heure chaque jour pendant 21 jours.**
 - Essayez d'associer la prise de la pilule à une activité quotidienne, comme un repas ou le coucher.
 - Ne sautez pas de prises même si vous avez des saignements entre les règles ou si vous avez mal au cœur (nausées).
 - Ne sautez pas de prises même si vous n'avez pas très souvent de relations sexuelles.
3. La plaquette de pilules devrait être vide après 21 jours.
4. Une fois les 21 pilules prises, **attendez 7 jours** (ne prenez pas de pilule pendant ces 7 jours), puis entamez une autre plaquette le 8^e jour. Vous aurez probablement vos règles au cours des 7 jours pendant lesquels vous ne prenez pas de pilules. (Il est possible que les saignements soient moins abondants et durent moins longtemps que d'habitude.)

B. Plaquette de 28 pilules (ZAMINE 28)

Plaquette de 28 pilules : prise d'une pilule jaune « active » contenant des hormones chaque jour pendant 3 semaines puis d'une pilule « aide-mémoire » ne contenant pas d'hormones chaque jour la 4^e semaine.



Ce schéma prévoit la prise de 21 pilules jaunes qui contiennent des hormones et de 7 pilules blanches qui n'en contiennent pas.

Prise de ZAMINE 28

1. **Le premier jour de vos règles (saignements) est le jour 1 du cycle.** Votre professionnel de la santé peut vous conseiller sur le moment où commencer à prendre ZAMINE 28. Vous devrez commencer à prendre les pilules le jour 1 (premier jour de vos règles), le jour 5 de votre cycle ou encore le premier dimanche après le début de vos règles. Si vos règles commencent un dimanche, prenez votre première pilule ce jour-là.
2. **Prenez une pilule à peu près à la même heure chaque jour pendant 28 jours.**
 - Essayez d'associer la prise de la pilule à une activité quotidienne, comme un repas ou le coucher.
 - Ne sautez pas de prises même si vous avez des saignements entre les règles ou si vous avez mal au cœur (nausées).
 - Ne sautez pas de prises même si vous n'avez pas très souvent de relations sexuelles.
3. La plaquette de pilules devrait être vide après 28 jours. Vous devriez avoir vos règles au cours des 7 derniers jours du cycle de 28 jours.
4. Une fois toutes les 28 pilules prises, entamez une autre plaquette de pilules le lendemain, **sans aucun jour de pause.** Prenez 1 pilule par jour. Ne prenez aucun jour de pause entre les plaquettes.

MODE D'EMPLOI DE CET AUTOCOLLANT :

MON/LUN	TUE/MAR	WED/MER	THU/JEU	FRI/VEN	SAT/SAM	SUN/DIM
TUE/MAR	WED/MER	THU/JEU	FRI/VEN	SAT/SAM	SUN/DIM	MON/LUN
WED/MER	THU/JEU	FRI/VEN	SAT/SAM	SUN/DIM	MON/LUN	TUE/MAR
THU/JEU	FRI/VEN	SAT/SAM	SUN/DIM	MON/LUN	TUE/MAR	WED/MER
FRI/VEN	SAT/SAM	SUN/DIM	MON/LUN	TUE/MAR	WED/MER	THU/JEU
SAT/SAM	SUN/DIM	MON/LUN	TUE/MAR	WED/MER	THU/JEU	FRI/VEN
SUN/DIM	MON/LUN	TUE/MAR	WED/MER	THU/JEU	FRI/VEN	SAT/SAM

Retirez l'autocollant correspondant au jour de la semaine durant lequel vous avez l'intention de commencer votre pilule. Placez l'autocollant dans l'espace fourni pour les jours de la semaine, et veillez

à ce qu'il soit bien aligné avec les pilules. Cet autocollant vous aidera à vous souvenir de prendre votre pilule chaque jour.

Passage d'une autre méthode de contraception à ZAMINE

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

Dose habituelle :

Plaquette de 21 pilules (ZAMINE 21)

Prenez 1 comprimé par jour, en commençant par les comprimés jaunes. Ensuite, lorsque vous avez pris les 21 comprimés jaunes, attendez 7 jours avant de commencer une nouvelle plaquette.

Plaquette de 28 pilules (ZAMINE 28)

Prenez 1 comprimé par jour, en commençant par les comprimés jaunes. Ensuite, lorsque vous avez pris les 21 comprimés jaunes, prenez 1 comprimé blanc par jour pendant 7 jours.

Surdose :

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

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

Dose oubliée :

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

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

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

En cas d'oubli

Le tableau qui suit vous indique ce qu'il faut faire en cas d'oubli, en fonction du moment où

vous entamez la plaquette et du nombre de pilules oubliées. Faites correspondre le nombre de pilules oubliées en fonction du jour de début de votre type de plaquette de pilules.

Début le dimanche	Début un autre jour
Oubli de 1 pilule jaune à un moment quelconque	
Prenez-la aussitôt que vous y pensez et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre 2 pilules le même jour.	
Oubli de 2 pilules jaunes de suite	
<p>Deux premières semaines :</p> <ol style="list-style-type: none"> Prenez 2 pilules le jour où vous réalisez votre oubli et 2 pilules le lendemain. Prenez ensuite 1 pilule par jour jusqu'à ce que vous finissiez la plaquette. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours suivant l'oubli des pilules. 	
<p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> Continuez de prendre 1 pilule par jour jusqu'au dimanche. Le dimanche, jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours suivant l'oubli des pilules. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre professionnel de la santé ou à la clinique.</p>	<p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> Jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre le jour même. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours suivant l'oubli des pilules. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre professionnel de la santé ou à la clinique.</p>
Oubli de 3 pilules jaunes de suite ou plus	
<p>N'importe quand au cours du cycle</p> <ol style="list-style-type: none"> Continuez de prendre 1 pilule par jour jusqu'au dimanche. Le dimanche, jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours suivant l'oubli des pilules. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre professionnel de la santé ou à la clinique.</p>	<p>N'importe quand au cours du cycle</p> <ol style="list-style-type: none"> Jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre le jour même. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours suivant l'oubli des pilules. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre professionnel de la santé ou à la clinique.</p>

REMARQUE : Plaquette de 28 jours – Si vous oubliez de prendre certaines des 7 pilules « aide-mémoire » ne contenant pas d'hormones pendant la 4^e semaine, jetez-les en prenant les précautions voulues. Continuez ensuite de prendre 1 pilule par jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide. Il n'est pas

nécessaire d'employer une autre méthode de contraception.

Ayez toujours sous la main :

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

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

Effets secondaires possibles de l'utilisation de ZAMINE :

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

- nausées
- vomissements
- douleur aux seins, sensibilité, augmentation du volume, écoulement
- acné
- démangeaisons
- migraine
- étourdissements
- labilité émotionnelle (changements soudains de l'état émotionnel sans raison)
- crampes menstruelles douloureuses
- maux de tête
- infection vaginale à levures
- douleur dorsale
- nervosité
- éruption cutanée
- symptômes gastro-intestinaux (crampes abdominales et ballonnement)
- assombrissement de la peau (surtout du visage)
- modifications de l'appétit
- modifications de la libido (pulsion sexuelle)
- chute des cheveux
- perte ou gain de poids
- infertilité temporaire après l'arrêt du traitement
- difficulté à porter des verres de contact
- irritation ou infections vaginales
- infections ou inflammation des voies urinaires
- infections des voies respiratoires supérieures, y compris rhume, bronchite, écoulement

- nasal, nez bouché, mal de gorge
- insomnie
 - symptômes pseudo-grippaux
 - allergie
 - fatigue
 - fièvre
 - diarrhée
 - flatulences
 - pousse excessive de poils sur le visage, la poitrine, le ventre ou les jambes
 - hypertension (haute pression)

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Thromboembolie artérielle, infarctus du myocarde (caillot de sang dans une artère, crise cardiaque) : douleur thoracique constrictive, gêne, pression, lourdeur, sensation de constriction ou de plénitude du thorax, du bras ou sous le corps du sternum; douleur irradiant au dos, à la mâchoire, à la gorge, au bras ou à l'estomac; sensation de plénitude, d'indigestion ou d'étouffement; transpiration, nausées, vomissements ou étourdissements, faiblesse, anxiété ou essoufflement extrême, battements de cœur rapides ou irréguliers, douleur, enflure ou léger bleuissement des extrémités soudains et abdomen aigu			✓
Caillot de sang dans un œil : perte partielle ou totale soudaine de la vue ou vision double			✓
Bosse dans les seins		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans les jambes) : douleur et/ou enflure d'un mollet ou le long d'une veine de la jambe, douleur ou sensibilité de la jambe parfois ressentie seulement en station debout ou pendant la marche, augmentation de la sensation de chaleur dans la jambe touchée et rougeur ou décoloration de la peau de la jambe			✓
Dépression : humeur triste persistante			✓
Œdème (rétention d'eau) : enflure inhabituelle des extrémités		✓	
Jaunisse : coloration jaune de la peau ou des yeux			✓
Lésions hépatiques : douleur abdominale, nausées ou vomissements ou masse abdominale		✓	
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans les poumons) : douleur vive à la poitrine pouvant être aggravée par l'inspiration profonde, toux avec expectoration de sang, apparition soudaine d'un essoufflement ou d'une respiration rapide, sentiment d'anxiété, grave sensation de tête légère ou graves étourdissements et battements de cœur rapides ou irréguliers.			✓
Accident vasculaire cérébral : mal de tête ou vomissements graves soudains ou qui s'aggravent, trouble de la démarche, étourdissements ou perte de l'équilibre ou de la coordination soudains, perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise d'épilepsie, confusion ou troubles de la vue, de la parole ou de la compréhension soudains et faiblesse ou engourdissement soudain du visage, d'un bras ou d'une jambe			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Modifications des saignements vaginaux : Saignement vaginal inattendu, saignements ou légères pertes de sang entre les règles, absence de règles ou de saignements intermenstruels		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les 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](https://www.canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Conservation :

- Conservez les pilules dans leur emballage original entre 15°C à 30°C dans son emballage original.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux.
- Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Demander à un professionnel de la santé comment jeter les médicaments qui ne sont plus nécessaires. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Pour en savoir plus sur ZAMINE :

- 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>) et sur le site Web

du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>); ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent feuillet a été rédigé par Apotex Inc. Toronto (Ontario), M9L 1T9.

Date d'approbation : 2026-02-13