

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrAPRI® 21 et PrAPRI® 28

Comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol

Comprimés de 0,15 mg de désogestrel et de 0,03 mg d'éthinylœstradiol, destinés à la voie orale

USP

Contraceptif oral

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, ON
Canada M1B 2K9

Date d'autorisation initiale :
Le 29 septembre 2008

Date de révision :
Le 12 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 270084

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	05/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	05/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Cas particuliers	20
7.1.1 Grossesse.....	20
7.1.2 Allaitement	20
7.1.3 Enfants.....	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 essais cliniques	23
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	26
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	26
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	26
9.4 Interactions médicament-médicament	27
9.5 Interactions médicament-aliments.....	36
9.6 Interactions médicament-herbes médicinales.....	36
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	36
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	38

10.1	Mode d'action	38
10.2	Pharmacodynamie	38
10.3	Pharmacocinétique	39
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	41
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	42
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		43
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	43
14	ESSAIS CLINIQUES	45
14.1	Essais cliniques, par indication	45
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	50
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	51
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	60
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTES.....		61

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

- la prévention de la grossesse.

1.1 Enfants

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

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

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : APRI® n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

2 CONTRE-INDICATIONS

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

- APRI® est contre-indiqué chez les patientes hypersensibles à ce médicament, aux ingrédients, médicinaux ou non, de la préparation ou encore aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Présence ou antécédents de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire);
- Antécédents ou épisode actuel de trouble vasculaire cérébral;
- Présence ou antécédents de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral [AVC]) ou d'états prodromiques (p. ex. accident ischémique transitoire, angine de poitrine);
- Cardiopathie valvulaire accompagnée de complications;
- Présence ou antécédents d'hépatopathie grave, et ce, jusqu'à ce que les valeurs de la fonction hépatique reviennent à la normale;
- Utilisation concomitante d'un traitement contre le virus de l'hépatite C (VHC) associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, ou avec un produit médicamenteux contenant l'association glécaprévir/pibrentasvir (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#));
- Présence ou antécédents de tumeur hépatique (bénigne ou maligne);

- Cancer confirmé ou présumé dépendant des stéroïdes sexuels (p. ex. des organes génitaux ou du sein);
- Saignement vaginal anormal de cause inconnue;
- Ictère d'origine stéroïdienne, ictère cholestatique ou antécédents d'ictère gravidique;
- Toute lésion oculaire causée par une maladie vasculaire ophtalmique, telle que perte partielle ou totale de la vue ou anomalie du champ visuel;
- Grossesse confirmée ou présumée;
- Épisodes actuels ou antécédents de migraine avec aura focale;
- Antécédents ou épisode actuel de pancréatite associée à une hypertriglycémie grave;
- Présence de facteurs de risque graves ou multiples de thrombose artérielle ou veineuse :
 - hypertension grave (tension artérielle systématiquement $\geq 160/100$ mm Hg);
 - prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que la mutation du facteur V de Leiden et une résistance à la protéine C activée, un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, une hyperhomocystéinémie (p. ex. en raison des mutations C677T et A1298 du gène MTHFR), la mutation G20210A du gène de la prothrombine, et des anticorps antiphospholipides (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique);
 - dyslipoprotéinémie grave;
 - tabagisme et âge supérieur à 35 ans;
 - diabète avec atteinte vasculaire;
 - chirurgie majeure associée à un risque élevé de thromboembolie postopératoire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
 - immobilisation prolongée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme augmente le risque d'effets indésirables graves associés au cœur et aux vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient significatif chez les utilisatrices de contraceptifs oraux de plus de 35 ans et en fonction du nombre de cigarettes fumées. C'est pourquoi les femmes de plus de 35 ans qui fument ne devraient pas utiliser de contraceptifs oraux combinés, y compris APRI® (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Les patientes doivent être avisées de lire le dépliant de conditionnement et l'étiquette du jour de la semaine avant de commencer le traitement par APRI® et toutes les fois qu'un doute survient quant à l'administration. Si des questions supplémentaires subsistent, les patientes devraient communiquer avec leur médecin ou le personnel de leur clinique.

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

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

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

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

4.4 Administration

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

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

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

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

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

En cas de vomissements

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

Quand commencer APRI®

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

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

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

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

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

L'augmentation du risque de thromboembolie veineuse (TEV) pendant la période postpartum doit être prise en compte quand on recommence à prendre APRI® (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Pour les femmes qui allaitent, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Allaitement](#).

4.5 Dose oubliée

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

Début un dimanche	Début le Jour 1
Oubli de 1 comprimé	Oubli de 1 comprimé
Prenez-le aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre 2 comprimés le même jour.	Prenez-le aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre 2 comprimés le même jour.
Oubli de 2 comprimés de suite	Oubli de 2 comprimés de suite
Deux premières semaines : <ol style="list-style-type: none"> 1. Prenez 2 comprimés le jour où vous constatez l'oubli et 2 comprimés le jour suivant. 2. Ensuite, prenez 1 comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez fini la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels au cours des 7 jours suivant l'oubli. 	Deux premières semaines : <ol style="list-style-type: none"> 1. Prenez 2 comprimés le jour où vous constatez l'oubli et 2 comprimés le jour suivant. 2. Ensuite, prenez 1 comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez fini la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels au cours des 7 jours suivant l'oubli.
Troisième semaine	Troisième semaine

Début un dimanche	Début le Jour 1
<ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels au cours des 7 jours suivant l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de règles 2 mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels au cours des 7 jours suivant l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de règles 2 mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</p>
Oubli de 3 comprimés de suite ou plus	Oubli de 3 comprimés de suite ou plus
<p>N'importe quand au cours du cycle :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez à prendre 1 comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels au cours des 7 jours suivant l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de règles 2 mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</p>	<p>N'importe quand au cours du cycle :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels au cours des 7 jours suivant l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de règles 2 mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.</p>

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

L'oubli d'un comprimé à un moment ou un autre du cycle peut entraîner une grossesse. Le risque de grossesse est plus élevé lorsqu'une plaquette est commencée en retard ou lorsque l'oubli d'un ou de plusieurs comprimés survient au début ou à la fin du cycle.

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

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

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

5 SURDOSAGE

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

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	APRI® 21 et APRI® 28 Comprimés roses / 0,15 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinylœstradiol	Acide stéarique, AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium, amidon pré-gélatinisé, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, povidone, silice colloïdale et vitamine E.

Orale	APRI® 28 Comprimés blancs (placebo)	Amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, lactose anhydre et stéarate de magnésium.
-------	--	---

Conditionnement

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

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

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

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

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

La prise d'un COC est associée à une hausse du risque de plusieurs troubles graves, dont l'infarctus du myocarde, la thromboembolie, l'AVC, une néoplasie hépatique et une affection de la vésicule biliaire; les risques de morbidité grave et de mortalité sont toutefois faibles chez les femmes en bonne santé qui ne présentent aucun facteur de risque sous-jacent. Le risque de morbidité et de mortalité augmente considérablement en présence d'autres facteurs de risque comme l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité et le diabète. Les autres troubles médicaux qui ont été associés à des manifestations indésirables touchant l'appareil circulatoire sont le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse), la drépanocytose, la cardiopathie valvulaire 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 n'ait pas été nettement établi : ictère et/ou prurit associé à une cholestase, formation de calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, *herpes gestationis* et baisse de l'acuité auditive liée à l'otospongiose, œdème de Quincke héréditaire.

Les renseignements de cette section proviennent principalement d'essais menés chez des femmes qui prenaient des COC ayant une teneur en œstrogènes et en progestatifs plus élevée que ceux qui sont couramment utilisés de nos jours. L'effet de la prise prolongée de COC contenant moins d'œstrogènes et de progestatifs reste à déterminer.

Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer du sein

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

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

Cancer du col de l'utérus

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

Carcinome hépatocellulaire

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

Appareil cardiovasculaire

Facteurs prédisposant à la coronaropathie

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

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

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

Hypertension

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

Système endocrinien et métabolisme

Diabète

Les contraceptifs oraux à faible dose actuels ont un effet minime sur le métabolisme du glucose. Les patientes diabétiques ou celles ayant des antécédents familiaux de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler toute détérioration du métabolisme

glucidique. Les femmes prédisposées au diabète peuvent utiliser les contraceptifs oraux à condition qu'elles puissent faire l'objet d'une surveillance médicale étroite. Les jeunes patientes diabétiques dont la maladie est récente, bien maîtrisée et non associée à une hypertension ou à d'autres atteintes vasculaires, comme des altérations du fond d'œil, doivent être examinées plus souvent si elles prennent un contraceptif oral.

Effets sur les lipides et autres effets métaboliques

Chez une petite proportion des femmes, les contraceptifs oraux entraînent des modifications indésirables des taux de lipides. Les femmes qui présentent une dyslipidémie non maîtrisée doivent utiliser une autre méthode de contraception (voir aussi [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 ainsi que celle de la colite ulcéreuse, bien que ce lien ne soit pas nettement établi (17-22).

Appareil génito-urinaire

Saignements vaginaux

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

Fibromes

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

Hématologie

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

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

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

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

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

Les symptômes des manifestations thrombotiques/thromboemboliques veineuses ou artérielles ou d'AVC peuvent inclure une douleur et/ou une enflure à une seule jambe, une douleur thoracique intense et soudaine (qu'elle irradie ou non dans le bras gauche), un essoufflement soudain, un début soudain d'une toux, tout mal de tête inhabituel intense prolongé, une perte soudaine partielle ou totale de la vue, une diplopie, un trouble de l'élocution ou une aphasia, des vertiges, un collapsus avec ou sans convulsions partielles, une faiblesse ou des engourdissements très marqués affectant soudainement un côté ou une partie du corps, des troubles moteurs, un abdomen « aigu ».

Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse

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

- Des antécédents personnels;
- Des antécédents familiaux (comme un membre de la famille directe ayant présenté une TEV relativement jeune). Si l'on soupçonne une prédisposition héréditaire ou acquise à la TEV chez une femme, il faut l'adresser à un spécialiste avant de lui prescrire un contraceptif hormonal combiné;
- L'obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m²);
- Le lupus érythémateux disséminé.

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

Le risque de TEV peut être temporairement plus élevé en cas d'immobilisation prolongée, de chirurgie majeure, de chirurgie à la jambe ou de traumatisme majeur. Dans de tels cas, il est recommandé d'interrompre la prise du CHC (au moins quatre semaines avant une intervention chirurgicale non urgente) et de ne le reprendre que deux semaines après la remobilisation complète (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

Autres facteurs de risque de thromboembolie artérielle

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

- augmentation en âge;
- tabagisme (le risque augmente davantage chez les personnes qui fument beaucoup ou qui avancent en âge, surtout chez les femmes de plus de 35 ans);
- dyslipoprotéïnémie;
- obésité (indice de masse corporelle > 30 kg/m²);
- hypertension;
- migraine;
- cardiopathie valvulaire;
- fibrillation auriculaire;
- antécédents familiaux (p. ex. une thrombose artérielle chez un membre de la famille à un âge relativement jeune). Si l'on soupçonne une prédisposition héréditaire chez une femme, il faut l'adresser à un spécialiste avant de lui prescrire un contraceptif hormonal combiné.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

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

Ictère

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

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

Si une patiente présente un ictère de type cholestatique, elle ne doit pas recommencer à utiliser un contraceptif oral. Chez les femmes qui prennent un contraceptif hormonal, des modifications de

la composition de la bile peuvent survenir et une augmentation de la fréquence des calculs biliaires a été signalée.

Affection de la vésicule biliaire

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

Nodules hépatiques

Des nodules hépatiques (adénomes et hyperplasie nodulaire focale) ont été signalés, surtout chez les utilisatrices de longue date de contraceptifs oraux. Bien que ces lésions soient extrêmement rares, elles ont causé des hémorragies intra-abdominales mortelles, et il s'agit d'un facteur à prendre en considération en présence d'une masse abdominale, d'une douleur abdominale aiguë ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

Hépatite C

Une hausse du taux d'ALAT a été signalée chez les femmes prenant des médicaments à base d'éthinylœstradiol au cours d'études cliniques portant sur certains traitements d'association contre le VHC. À titre d'exemple, une hausse du taux d'ALAT de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée plus fréquemment (différence significative) chez les femmes prenant des médicaments à base d'éthinylœstradiol tels que les CHC. De plus, parmi les patients traités par l'association glécaprévir/pibrentasvir, une hausse du taux d'ALAT a également été observée chez les femmes qui prenaient des médicaments contenant de l'éthinylœstradiol, comme les CHC. L'utilisation d'APRI® doit être interrompue avant d'entreprendre un traitement associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, ou avec un produit médicamenteux contenant l'association glécaprévir/pibrentasvir (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Les patientes peuvent recommencer à utiliser APRI® environ deux semaines après la fin du traitement d'association contre le VHC.

Systeme immunitaire

Œdème de Quincke

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber des symptômes d'œdème de Quincke héréditaire ou acquis.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Examen physique et suivi

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

seins, le foie, les extrémités et les organes pelviens de la patiente, et faire un test de Papanicolaou (PAP) si celle-ci est sexuellement active.

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

Systeme nerveux

Migraine et céphalée

L'apparition ou l'exacerbation d'une migraine ou la survenue de céphalées inhabituelles qui sont récurrentes, persistantes ou intenses nécessitent l'arrêt de la prise du contraceptif hormonal et l'évaluation de la cause. Les femmes souffrant de céphalées migraineuses qui prennent des contraceptifs oraux pourraient présenter un risque plus élevé d'AVC (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Ophthalmologie

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

Considérations péri-opératoires

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

Psychiatrie

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

Fonction rénale

Rétention hydrique

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

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

Fertilité

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

Aménorrhée

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

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

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

Réduction de l'efficacité

L'efficacité d'APRI peut être réduite en présence de troubles gastro-intestinaux ou lors de l'oubli de comprimés ou de l'utilisation concomitante d'autres médicaments qui réduisent les concentrations plasmatiques de l'éthinylœstradiol ou de l'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Peau

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

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

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

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

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

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

7.1.4 Personnes âgées

APRI[®] n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

- thromboembolie artérielle et veineuse
- tumeurs hépatiques bénignes ou malignes
- hémorragie cérébrale
- thrombose cérébrale

- anomalies congénitales
- affection de la vésicule biliaire
- hypertension
- thrombose mésentérique
- infarctus du myocarde
- lésions neuro-oculaires, p. ex. thrombose rétinienne
- embolie pulmonaire
- thrombophlébite

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

- douleur abdominale
- aménorrhée pendant et après le traitement
- œdème de Quincke (les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber les symptômes d'œdème de Quincke héréditaire ou acquis^a)
- trouble auditif
- métrorragie
- modifications mammaires : sensibilité, augmentation du volume des seins, sécrétion
- cataracte
- modifications de l'appétit
- modification de la courbure de la cornée (accentuation)
- modification de la tolérance au glucose ou effet sur l'insulinorésistance périphérique
- modifications de la libido
- modification du flux menstruel
- prise ou perte de poids
- chloasma ou mélasme pouvant persister
- ictère cholestatique
- chorée
- maladie de Crohn
- syndrome évoquant une cystite
- diarrhée
- étourdissements
- dysménorrhée
- œdème
- hyperplasie endocervicale
- érythème polymorphe
- érythème noueux
- calculs biliaires^a

- symptômes gastro-intestinaux (tels que crampes abdominales et ballonnement)
- céphalée
- syndrome hémolytique et urémique
- éruption hémorragique
- *herpes gestationis*^a
- hirsutisme
- hypersensibilité
- hypertension^a
- hypertriglycéridémie (augmentation du risque de pancréatite lors de l'utilisation de COC)
- altération de la fonction rénale
- augmentation de la taille d'un léiomyome utérin
- intolérance aux verres de contact
- ictère lié à une cholestase^a
- trouble de la fonction hépatique
- perte de cheveux
- dépression
- migraine
- nervosité
- névrite optique
- perte de l'ouïe liée à l'otospongiose^a
- pancréatite
- porphyrie
- diminution possible de la lactation lors de l'utilisation du contraceptif oral immédiatement après l'accouchement
- symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel
- prurit lié à une cholestase^a
- éruption cutanée (allergique)
- maladie de Raynaud
- diminution de la tolérance aux glucides
- thrombose rétinienne
- rhinite
- microorragie
- chorée de Sydenham^a
- lupus érythémateux disséminé^a
- infertilité temporaire après l'arrêt du traitement
- colite ulcéreuse
- urticaire
- candidose vaginale
- écoulement vaginal
- vaginite

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

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

Tableau 2 – RÉPARTITION GLOBALE DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES (EI) CLINIQUES CHEZ LES PARTICIPANTES, TOUS GROUPES CONFONDUS

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

^a Les pourcentages sont exprimés par rapport au nombre total de patientes ayant participé.

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

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

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

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

Tableau 3 – PRÉVALENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS^a AU COURS DES CYCLES – FRÉQUENCE AU COURS D’UN ESSAI CLINIQUE; N = 1 195 AU TOTAL (%)

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

^a Événements indésirables signalés chez plus de 5 % des patientes.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables les plus graves liés à l'utilisation des COC sont indiqués dans la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Les effets indésirables ci-dessous ont également été signalés chez les utilisatrices de COC, mais leur lien avec ces derniers n'a été ni confirmé ni réfuté¹.

Tableau 4 – Effets indésirables signalés chez les utilisatrices de COC, mais pour lesquels l'association avec le produit n'a pas été confirmée, ni réfutée

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

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

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

délivrés sur ordonnance ou non, que prend une patiente avant de lui prescrire des contraceptifs oraux.

Métabolisme hépatique : Des interactions peuvent survenir avec les produits médicinaux ou les herbes médicinales qui induisent les enzymes microsomales, particulièrement les enzymes du cytochrome P₄₅₀ (CYP). Ces interactions peuvent entraîner une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et une réduction de leurs concentrations plasmatiques en plus de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux combinés, y compris APRI®. Ces produits et ces herbes médicinales sont marqués d'un astérisque (*) dans les sous-sections [Interactions médicament-médicament](#) et [Interactions médicament-herbes médicinales](#) ci-dessous. L'induction enzymatique peut survenir après quelques jours de traitement et elle atteint généralement son apogée après quelques semaines. Après l'arrêt du traitement concomitant, l'induction enzymatique peut se poursuivre pendant environ 28 jours.

Le recours à autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par les produits médicinaux entraînant une induction enzymatique doit être envisagé chez les femmes traitées à long terme avec de tels produits.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 5 – Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Prise en charge proposée
Antiacides		Réduction de l'absorption intestinale des progestatifs.	Espacer de deux heures la prise de chacun des médicaments.

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Prise en charge proposée
Antibiotiques	Rifabutine(*) Rifampicine(*)	Augmentation du métabolisme des progestatifs. Accélération présumée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode. Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à APRI® pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
	Chloramphénicol Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Également, trouble de la circulation entérohépatique.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Prise en charge proposée
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux, ce qui accroît le risque d'ictère cholestatique.	conjointement à APRI® pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
Anticonvulsivants	Carbamazépine(*) Felbamate(*) Lamotrigine(*) Oxcarbazépine(*) Phénobarbital(*) Phénytoïne(*) Primidone(*) Topiramate(*)	Induction des enzymes microsomales hépatiques : accélération du métabolisme des œstrogènes et intensification de la fixation du progestatif et de l'éthinylœstradiol à la protéine de liaison des stéroïdes sexuels (SHBG).	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à APRI® pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Prise en charge proposée
Antifongiques	Griséofulvine(*)	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode. Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à APRI® pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Réduction des taux sériques élevés de triglycérides et de cholestérol, ce qui réduit l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs de la protéase du VHC Inhibiteurs de la protéase du VIH	Bocéprévir Télaprévir Nelfinavir(*) Ritonavir(*)	Les traitements d'association contre le VHC et le VIH peuvent modifier la clairance des hormones sexuelles et entraîner une diminution,	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à APRI®

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Prise en charge proposée
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine(*) Éfavirenz(*)	une augmentation ou aucun changement des concentrations plasmatiques de l'œstrogène ou du progestatif contenu dans le produit.	pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Glutéthimide(*) Méprobamate(*)	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à APRI® pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.

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

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

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

Tableau 6 – Modification de l’action d’autres médicaments par les contraceptifs oraux

Classe du composé	Médicament	Modification de l’action du médicament	Prise en charge proposée
Alcool		Augmentation possible des concentrations d’éthanol ou d’acétaldéhyde.	Employer avec prudence.
Agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-2	Clonidine	Augmentation de l’effet sédatif.	Employer avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation et réduisent l’efficacité des anticoagulants. Les contraceptifs oraux peuvent toutefois accentuer l’effet des anticoagulants chez certaines patientes.	Utiliser une autre méthode.
Anticonvulsivants	Tous	Les œstrogènes peuvent accroître le risque de convulsions.	Utiliser une autre méthode.
	Lamotrigine	Des convulsions peuvent survenir par suite de la réduction des concentrations de lamotrigine.	Utiliser une autre méthode.
Antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent altérer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utiliser un contraceptif oral à faible dose d’œstrogène et de progestatif ou une autre méthode. Surveiller la glycémie.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthyl dopa	L’œstrogène cause une rétention sodique; le progestatif n’a pas d’effet.	Utiliser un contraceptif oral à faible teneur en œstrogène ou une autre méthode.
	Bêtabloquants	Augmentation de l’effet du médicament (réduction du métabolisme).	Adapter au besoin la dose du médicament. Surveiller l’état cardiovasculaire.

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Prise en charge proposée
Antipyrétiques	Acétaminophène	Augmentation du métabolisme et de la clairance rénale.	Il se peut qu'on doive augmenter la dose du médicament.
	Antipyridine	Altération du métabolisme.	Réduire la dose du médicament.
	AAS	Les effets de l'AAS peuvent être réduits par l'utilisation de courte durée d'un contraceptif oral.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'AAS en cas de traitement prolongé par l'AAS.
Acide aminocaproïque		En théorie, une hypercoagulabilité peut survenir parce que les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter la prise concomitante.
Bêtamimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Adapter au besoin la dose du médicament. La suspension de la prise du médicament peut entraîner une activité excessive du médicament.
Caféine		Les effets de la caféine peuvent être accentués, car les contraceptifs oraux peuvent altérer le métabolisme hépatique de la caféine.	Employer avec prudence.
Hypocholestérolé-miants	Clofibrate	Les contraceptifs oraux peuvent s'opposer à l'effet des hypocholestérolémiant. Les contraceptifs oraux peuvent aussi augmenter le métabolisme du clofibrate.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose du clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée des concentrations sériques.	Il pourrait être nécessaire de réduire la dose.

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

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

Au cours d'études cliniques portant sur le traitement contre le VHC associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir (avec ou sans dasabuvir), une hausse du taux d'ALAT de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée plus fréquemment (différence significative) chez les femmes prenant des médicaments à base d'éthinylœstradiol tels que les CHC. L'utilisation d'APRI® doit être interrompue avant d'entreprendre un traitement associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Les patientes peuvent recommencer à utiliser APRI® environ deux semaines après la fin du traitement d'association contre le VHC. L'utilisation concomitante de ce produit et de certains autres antiviraux anti-VHC, comme ceux contenant l'association glécaprévir/pibrentasvir, peut également augmenter le risque de hausse de l'ALAT.

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

9.5 Interactions médicament-aliments

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-herbes médicinales

Les produits contenant du millepertuis (*) (*Hypericum perforatum*) peuvent produire une induction des enzymes hépatiques (cytochrome P₄₅₀) et de la glycoprotéine p, un transporteur membranaire, et réduire l'efficacité des stéroïdes contraceptifs. Des métrorragies peuvent aussi y être associées. Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à APRI® pendant l'administration du produit à base d'herbes médicinales et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée, utiliser une autre méthode contraceptive.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

Épreuves de la fonction hépatique

Aspartate aminotransférase (ASAT) sérique : augmentations variables signalées.
Phosphatase alcaline et gamma-glutamyl transférase (GGT) : légère augmentation.

Tests de coagulation

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

Épreuve de la fonction thyroïdienne

La liaison aux protéines de la thyroxine augmente comme en témoigne l'augmentation de la concentration sérique totale de thyroxine et la diminution du T₃ capté sur résine.

Lipoprotéines

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

Gonadotrophines

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

Tolérance au glucose

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

Prélèvements de tissus

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

Bienfaits non contraceptifs des contraceptifs oraux

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

1. Les contraceptifs oraux combinés réduisent la fréquence du cancer de l'endomètre et des ovaires.
2. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité de présenter une affection bénigne du sein, ce qui résulte en une réduction du nombre de biopsies du sein.
3. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité d'apparition de kystes ovariens fonctionnels.
4. Les utilisatrices des contraceptifs oraux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive.

5. Les contraceptifs oraux peuvent réduire la gravité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel et atténuer l'acné commune, l'hirsutisme et d'autres affections liées aux androgènes.
6. Les contraceptifs oraux contribuent à faire diminuer la fréquence des inflammations pelviennes aiguës et, par le fait même, celle des grossesses ectopiques.
7. Les contraceptifs oraux peuvent avoir des effets bénéfiques sur l'endométriase.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

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

Le désogestrel, composant progestatif d'APRI[®], a une faible activité androgénique relativement à son activité progestogénique, et il peut augmenter le rapport HDL/LDL et le rapport apolipoprotéine A-1/B sans modifier le taux de HDL₂. Comme pour les autres contraceptifs oraux, ces changements du profil lipidique peuvent être associés à une augmentation des triglycérides.

Pharmacologie chez l'animal et *in vitro*

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

Tableau 7 – COMPARAISON DE L’AFFINITÉ RELATIVE DU DÉSOGESTREL, DU 3-K-DÉSOGESTREL ET DE LA PROGESTÉRONNE POUR LES RÉCEPTEURS DE LA PROGESTÉRONNE DANS LE CYTOSOL UTÉRIN*

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

* Les affinités ont été établies à 4 °C, en utilisant le standard de référence 16 α -éthyl-21-hydroxy-9-nor-pregn-4-én-3,20-dione.

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

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

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

10.3 Pharmacocinétique

Le désogestrel (DSG) est rapidement et presque totalement absorbé, puis converti en 3-kéto-désogestrel (3-K-DSG), son métabolite biologiquement actif. À la suite d'une dose unique de comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol, la concentration maximale de 3-K-DSG, d'environ 6 pmol/mL, est obtenue après 1,6 heure, et l'aire sous la courbe (ASC_{0-∞}) est d'environ 59 pmol/mL•h. À l'état d'équilibre, atteint à partir du 19^e jour, la concentration maximale est d'environ 18 pmol/mL après 1,4 heure. La concentration plasmatique minimale du 3-K-DSG à l'état d'équilibre est d'environ 4 pmol/mL et l'ASC₀₋₂₄ à l'état d'équilibre s'établit à environ 161 pmol/mL•h. La biodisponibilité relative du 3-K-DSG est d'environ 84 %, et sa demi-vie d'élimination est d'environ 38 heures à l'état d'équilibre.

Les principaux métabolites de la première phase, sont le 3 α -OH-désogestrel, le 3 β -OH-désogestrel et le 3 α -OH, 5 α -OH-désogestrel. Ces produits de dégradation sont en partie conjugués en métabolites polaires (deuxième phase du métabolisme), surtout des sulfates et

des glucuronides. Au bout de 24 heures, environ 48 % du 3-K-DSG est retrouvé intact dans les urines.

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

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

Absorption

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

Distribution

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

Métabolisme

Désogestrel : Le désogestrel est rapidement et totalement métabolisé en étonogestrel par hydroxylation dans la muqueuse intestinale et par premier passage dans le foie. Des données résultant d'essais *in vitro* semblent indiquer que l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P₄₅₀ joue

un rôle important dans la bioactivation du désogestrel. La métabolisation additionnelle de l'étonogestrel en ses principaux métabolites 6β-hydroxy, étonogestrel et 6β-13 éthyl-dihydroxylé est catalysée par le CYP3A4. D'autres métabolites (p. ex. 3α-OH-désogestrel, 3β-OH-désogestrel, et 3α-OH-5α-H-désogestrel) ont également été identifiés; ces métabolites peuvent être transformés par conjugaison en dérivés glucuronides et sulfates.

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

Excrétion

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

Populations et cas particuliers

Race

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

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle n'a été menée dans le but d'évaluer l'effet d'atteintes hépatiques sur l'élimination des comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol. Toutefois, les hormones stéroïdiennes pourraient être faiblement métabolisées chez les patientes présentant une altération de la fonction hépatique (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*).

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle n'a été menée dans le but d'évaluer l'effet d'atteintes rénales sur l'élimination des comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

Ranger le produit dans un endroit sécuritaire, hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

I. Progestatif

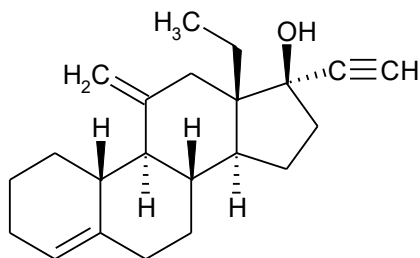
Dénomination commune : Désogestrel

Dénomination systématique : (17 α)-13-Éthyl-11-méthylène-18,19-dinorpregn-4-én-20-yn-17-ol

Formule moléculaire : C₂₂H₃₀O

Masse moléculaire : 310,48 g/mol

Formule de structure :



Aspect : Poudre cristalline blanche

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

Point de fusion : 110 °C à 112 °C

II. Œstrogène

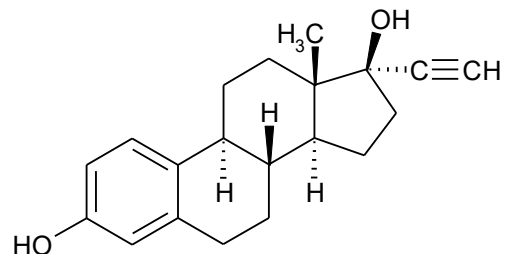
Dénomination commune : Éthinylœstradiol

Dénomination systématique : (17 α)-19-Norpregna-1,3,5(10)-trién-20-yne-3,17-diol

Formule moléculaire : C₂₄H₂₄O₂

Masse moléculaire : 296,4 g/mol

Formule de structure :



Aspect : Poudre cristalline blanche

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

Point de fusion : 182 °C à 184 °C

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques, par indication

Prévention de la grossesse

Tableau 8 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes dans les essais cliniques pivots (sur la prévention de la grossesse)

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen en années (min.-max.)	Sexe
1425	Étude multicentrique non comparative ouverte sur l'innocuité et l'efficacité Cycle débutant le Jour 1	Comprimé de 0,150 mg DSG + 0,030 mg EE pris 1 f.p.j. par voie orale pendant une période de 21 jours suivie d'une période de 7 jours sans médicament	1613	Voir la note ci-dessous*	Femmes
012-012	Étude multicentrique non comparative ouverte sur l'innocuité et l'efficacité Cycle débutant le dimanche	Comprimé de 0,150 mg DSG + 0,030 mg EE pris 1 f.p.j. par voie orale pendant une période de 21 jours suivie d'une période de 7 jours sans médicament pendant 6 cycles	604	24,9 (18-35)	Femmes
012-013	Étude multicentrique non comparative ouverte sur l'innocuité et l'efficacité Utilisatrices ayant changé de contraceptif	Comprimé de 0,150 mg DSG + 0,030 mg EE pris 1 f.p.j. par voie orale pendant une période de 21 jours suivie d'une période de 7 jours sans	397	24,9 (18-35)	Femmes

	uniquement	médicament pendant 12 cycles			
012-010	Étude non comparative ouverte sur l'innocuité et l'efficacité Cycle débutant le dimanche	Comprimé de 0,150 mg DSG + 0,030 mg EE pris 1 f.p.j. par voie orale pendant une période de 21 jours suivie d'une période de 7 jours sans médicament pendant 6 cycles	205	24,7 (18-35)	Femmes
012-002	Étude multicentrique non comparative ouverte sur l'innocuité et l'efficacité Cycle débutant le Jour 1	Comprimé de 0,150 mg DSG + 0,030 mg EE pris 1 f.p.j. par voie orale pendant une période de 21 jours suivie d'une période de 7 jours sans médicament pendant 26 cycles	1195	23,6 (16-35)	Femmes

DSG = Désogestrel; EE = Éthinylestradiol; 1 fp.j. = Une fois par jour

*Les données ne permettent pas de calculer l'âge moyen. La majorité des femmes (78 %) avaient moins de 30 ans.

L'efficacité des comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol a été documentée grâce à une vaste expérience clinique, les comptes rendus publiés représentant à eux seuls plus de 125 000 cycles.

Tableau 9 – Nombre d'études, nombre de patientes exposées, exposition minimale estimés et nombre de grossesse par étude

Envergure de l'étude	Nombre d'études	Nombre total de participantes admises	Exposition minimale au médicament (valeur calculée) (n ^{bre} de cycles) ^a	Nombre total de grossesses
> 500	6	53 773	106 399	5

201-500	8	2514	11 380	2
101-200	4	437	689	0
51-100	9	704	2174	1
26-50	27	970	1762	0
1-25	80	1058	2804	0
Total	134	59 456	125 208	8

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

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

(a) Indice de Pearl

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

N	CYCLES	INDICE DE PEARL	
		MÉTHODE	TOTAL
1195	11 656	0,00	0,92

(b) Estimation basée sur la table de survie

Tableau 10 – Le taux cumulatif annuel des grossesses basé sur la table de survie est évalué à 1,0/100 années-femmes

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

(c) Maîtrise du cycle menstruel

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

Tableau 11 – Fréquence par cycle des saignements intermenstruels (SIM) et de l'absence de saignement de retrait (ASR)

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

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

Tableau 12 – Fréquence par cycle de métrorragies et de microrragies

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

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

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

(d) Métabolisme des lipides

Des données épidémiologiques, biochimiques et autres ont permis d'établir un lien causal largement accepté entre la maladie cardiaque ischémique et un profil lipidique/lipoprotéinique plasmatique défavorable, spécifiquement un rapport LDL/HDL élevé. Il a aussi été démontré que les androgènes ont un effet défavorable sur le rapport lipides/lipoprotéines, mais que les œstrogènes ont un effet bénéfique, principalement en augmentant le taux de HDL₂ et, dans une moindre mesure, en réduisant le taux des LDL. Les principaux effets indésirables ou contraires à l'action bénéfique des œstrogènes ont donc une importance cruciale dans toute contraception à long terme.

Les comprimés de désogestrel/éthinylœstradiol ont entraîné une augmentation du taux de cholestérol HDL et une réduction du taux de cholestérol LDL, sans toutefois modifier les taux de HDL₂ et d'apolipoprotéine B. Il n'affecte donc pas de façon significative le rapport HDL₂/LDL. Comme pour les autres contraceptifs oraux, les comprimés de désogestrel/éthinylœstradiol peuvent être associés à une augmentation du taux plasmatique de triglycérides.

Tableau 13 – Nombre d'études démontrant un effet particulier sur le métabolisme des lipoprotéines après 2 à 4 mois d'utilisation

		Comprimés de désogestrel/éthinyloestradiol
Cholestérol total	Aucun changement	12
	Augmentation	0
Triglycérides	Aucun changement	4
	Augmentation	5
LDL	Aucun changement	5
	Augmentation	0
HDL	Diminution	0
	Aucun changement	5
	Augmentation	7

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de désogestrel à 0,15 mg/éthinyloestradiol à 0,03 mg — APRI® (Teva Canada Limitée) et MARVELON® (Merck Canada Inc.) — mesurés lors d'une étude de biodisponibilité comparative croisée à répartition aléatoire comprenant deux traitements administrés en deux périodes sous forme de dose orale unique (2 x 0,15 mg/0,03 mg) à des femmes adultes à jeun en bonne santé. Basées sur le 3-kétodésogestrel (métabolite actif du désogestrel) et l'éthinyloestradiol, les données de biodisponibilité comparative présentées dans les tableaux ci-dessous portent sur les 25 sujets ayant été inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

3-Keto-désogestrel (2 x 0,15 mg de désogestrel /0,03 mg d'éthinyloestradiol) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
AUC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	24,45 25,15 (23,20)	24,64 25,56 (28,14)	99,23	95,4 - 103,2
AUC _t (ng·h/mL)	32,14 33,03 (23,57)	32,68 34,22 (32,10)	97,00	93,2 - 101,0
C _{max} (ng/mL)	3,23 3,41 (33,51)	2,71 2,93 (36,99)	118,7	106,0 - 133,0
t _{max} ³ (h)	1,50 (0,67 – 2,25)	1,52 (1,00 - 5,00)		

3-Keto-désogestrel (2 x 0,15 mg de désogestrel /0,03 mg d'éthinylœstradiol) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
t _½ ⁴ (h)	40,73 (35,48)	39,72 (37,80)		

¹ Comprimés APRI® (désogestrel et éthinylœstradiol), 0,15 mg/0,03 mg (Teva Canada Limitée)

² Comprimés Marvelon® (désogestrel et éthinylœstradiol), 0,15 mg/0,03 mg (Merck Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Éthinylœstradiol (2 x 0,15 mg de désogestrel /0,03 mg d'éthinylœstradiol) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
AUC _T (pg·h/mL)	1274,11 1331,65 (29,11)	1325,57 1384,81 (28,97)	96,24	92,3 - 100,4
AUC _I (pg·h/mL)	1340,37 1396,61 (28,23)	1398,00 1455,40 (27,69)	96,0	92,0 - 100,2
C _{max} (pg/mL)	120,01 125,63 (28,49)	119,49 126,24 (31,55)	100,9	94,2 - 108,1
t _{max} ³ (h)	1,50 (1,00 – 2,50)	1,50 (1,00 - 3,00)		
t _½ ⁴ (h)	16,66 (30,61)	15,95 (25,58)		

¹ Comprimés APRI® (désogestrel et éthinylœstradiol), 0,15 mg/0,03 mg (Teva Canada Limitée)

² Comprimés Marvelon® (désogestrel et éthinylœstradiol), 0,15 mg/0,03 mg (Merck Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Études de toxicité aiguë

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

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

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

Études de toxicité avec doses multiples

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

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

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

Tableau 14 – Études de toxicité à doses multiples

Études de toxicité à doses multiples				
Durée	Espèce	Médicaments	Dose (mg/kg)	n
52 semaines	rat, chien	DSG + EE	0,005 + 0,002 ^a 0,05 + 0,02 0,5 + 0,2	70, 14
	chien	DSG + EE	0,003 + 0,0006 ^b 0,03 + 0,006 0,075 + 0,015	20
	singe	DSG + EE	0,006 + 0,0012 ^c 0,03 + 0,006 0,15 + 0,03	20
80 semaines	souris	DSG + EE	voir ^a	112
104 semaines	rat	DSG + EE	voir ^a	110
	chien	DSG + EE	voir ^b	20
	singe	DSG + EE	voir ^c	20
3 ans	chien	DSG + EE	voir ^b	20
	singe	DSG + EE	voir ^c	20
26 semaines	rat, chien	DSG	0,00625 0,0625 0,625	64, 14
52 semaines	rat, chien	DSG	0,005 ^d 0,05 0,5	60, 12 112
81 semaines	souris	DSG	voir ^d	110
104 semaines	rat	DSG	voir ^d	

*DSG : désogestrel

EE : éthinyloestradiol

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

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

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

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

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

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

Chez les singes, les études de toxicité avec doses multiples ont porté sur l'administration de doses de désogestrel et d'éthinylœstradiol dans un rapport de 5/1 pendant 21 jours, suivies

d'une période sans médicament de 7 jours. Les données de 12 mois n'ont révélé aucun résultat clinique, clinicopathologique et histomorphologique inattendu. Des changements hormonaux typiques liés aux doses administrées sont apparus, par exemple : diminution de la taille du corps jaune, glandes mammaires de type sécrétoire, augmentation du mucus endocervical, diminution de l'épaisseur de l'endomètre avec changements au niveau de l'activité sécrétoire, diminution liée à la dose de l'épaisseur de l'épithélium vaginal et augmentation du poids de l'hypophyse.

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

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

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

Dans le segment de 52 semaines de l'étude chez les chiens ayant reçu du désogestrel seul, les changements observés étaient comparables à ceux observés après 26 semaines; cependant, de petits nodules mammaires (5 mm ou moins) occasionnels ont été détectés chez un sujet témoin, un chien qui recevait une faible dose, un autre qui recevait une dose intermédiaire et quatre des chiens qui recevaient la dose élevée. Ces nodules ont disparu chez le sujet témoin, de même que chez deux des quatre chiens ayant reçu la dose élevée. Les nodules persistants se sont révélés non néoplasiques et étaient soit de petits ganglions lymphatiques superficiels, soit des canaux dilatés. La stimulation utérine avait augmenté après 52 semaines, sans toutefois provoquer la mort d'aucun animal.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Études de mutagénicité

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

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

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

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

Les effets du désogestrel seul ont été examinés chez des rats Sprague Dawley et des rats CFY. On a dû effectuer une étude supplémentaire avec des rats Sprague Dawley après avoir observé une augmentation de la microphthalmie dans la progéniture des rates de la lignée CFY ayant reçu le désogestrel. Aucune augmentation de la microphthalmie n'a été observée dans la deuxième étude chez les rats Sprague Dawley. La déficience semblait donc plutôt liée à la souche. Dans les trois études, l'effet contraceptif du désogestrel s'est avéré réversible. Le traitement à des doses contraceptives ou inférieures à la dose contraceptive n'a entraîné aucun effet ultérieur grave sur les femelles, ni sur leur progéniture.

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

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

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

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

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

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

seul n'a eu aucun effet chez les femelles traitées, ni sur le gain de poids ou le développement physique des petits. La fertilité des animaux de la génération F1 était comparable à celle des sujets témoins appartenant à cette génération.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

Monographie de MARVELON® 21 et MARVELON® 28 (comprimés de 0,15 mg de désogestrel/0,03 mg d'éthinylœstradiol), Numéro de contrôle de la présentation : 261227, Organon Canada Inc., 7 juillet 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTES

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrAPRI® 21 et PrAPRI® 28

Comprimés de désogestrel et d'éthinylœstradiol

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **APRI®**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **APRI®**.

Mises en garde et précautions importantes

- Le tabagisme augmente le risque d'effets indésirables graves associés au cœur et aux vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et il est particulièrement élevé chez les femmes de plus de 35 ans. Le risque augmente également en fonction du nombre de cigarettes fumées. C'est pourquoi les femmes de plus de 35 ans qui fument ne doivent pas utiliser **APRI®**.
- Les contraceptifs oraux **N'OFFRENT AUCUNE PROTECTION** contre les infections transmises sexuellement (ITS), y compris le VIH/SIDA. Pour se protéger contre les ITS, il est recommandé d'avoir recours aux condoms de latex ou de polyuréthane ET de prendre des contraceptifs oraux.

À quoi **APRI®** sert-il?

APRI® est utilisé pour prévenir la grossesse chez les femmes qui ont eu leurs premières règles (ménarche).

Comment **APRI®** agit-il?

APRI® est un contraceptif oral (ou « pilule anticonceptionnelle ») considéré comme combiné, car il contient deux hormones sexuelles féminines : le désogestrel et l'éthinylœstradiol. **APRI®**, a-t-on montré, est efficace pour prévenir la grossesse s'il est utilisé conformément aux directives d'un professionnel de la santé.

Les contraceptifs hormonaux combinés agissent de deux façons :

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

Efficacité des contraceptifs oraux

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

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

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

Le risque de grossesse est plus élevé si les comprimés **APRI®** ne sont pas pris correctement.

Autres moyens de prévenir la grossesse

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

Le tableau ci-dessous présente une liste des taux de grossesse observés avec diverses méthodes de contraception, ainsi qu'en l'absence de méthode de contraception. Le taux de grossesse correspond au nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes au cours d'une période d'un an.

Nombre de grossesses par 100 femmes par année

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

La différence qui existe d'un taux de grossesse à l'autre est due au fait que les femmes ne sont pas toutes aussi consciencieuses ou régulières les unes que les autres dans la manière dont elles utilisent leur méthode de contraception. Toutefois, ceci ne s'applique pas aux implants sous-cutanés ni aux DIU, car ceux-ci sont insérés sous la peau ou dans l'utérus. Si vous prenez soin d'utiliser votre méthode de contraception régulièrement, le taux de grossesse devrait être plus faible. Certaines méthodes exigent néanmoins plus d'effort que de prendre un seul comprimé une fois par jour.

Quels sont les ingrédients d'APRI®?

Ingrédients médicinaux : Désogestrel et éthinyloestradiol

Ingrédients non médicinaux : Acide stéarique, AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium, amidon prégélatinisé, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, polyéthylène glycol, polysorbate 80, povidone, silice colloïdale et vitamine E.

APRI 28 contient également les ingrédients non médicinaux suivants : Amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, lactose anhydre et stéarate de magnésium.

APRI® est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

APRI® 21 : Comprimé roses (portant les inscriptions « dp » d'un côté et « 575 » de l'autre) contenant 0,15 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinyloestradiol.

APRI® 28 : Comprimé roses (portant les inscriptions « dp » d'un côté et « 575 » de l'autre) contenant 0,15 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinyloestradiol.

Comprimés blancs (portant les inscriptions « dp » d'un côté et « 570 » de l'autre) contenant des ingrédients non médicinaux.

Vous ne devez pas prendre APRI® si :

- vous êtes allergique au désogestrel, à l'éthinyloestradiol ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux d'APRI® (voir **Quels sont les ingrédients d'APRI®?**)

- vous avez ou avez déjà eu des caillots sanguins dans les jambes (thrombose veineuse profonde), les poumons (embolie pulmonaire), les yeux ou d'autres parties du corps, ou encore vous souffrez ou avez déjà souffert de thrombophlébite (inflammation d'une veine)
- vous présentez l'un ou l'autre ou plusieurs des facteurs de risque de caillots sanguins suivants :
 - hypertension artérielle grave ou tension artérielle non maîtrisée
 - diabète accompagné de complications
 - troubles de la coagulation sanguine, tels que :
 - mutation du facteur V de Leiden
 - résistance à la protéine C activée
 - déficit en antithrombine III
 - déficit en protéine C
 - déficit en protéine S
 - hyperhomocystéinémie
 - mutation G20210A du gène de la prothrombine
 - présence d'anticorps antiphospholipides
 - taux de triglycérides ou de cholestérol sanguins très élevés
 - tabagisme et âge supérieur à 35 ans
 - antécédents familiaux de troubles de la coagulation sanguine
 - intervention chirurgicale majeure récente ou prochaine (touchant notamment les jambes, le bassin ou le système nerveux central)
 - incapacité à rester debout ou à bouger pendant de longues périodes (comprenant l'alitement prolongé)
- vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une crise cardiaque
- vous souffrez ou avez déjà souffert de coronaropathie (comprenant l'angine) ou d'une affection pouvant être un signe avant-coureur d'AVC (comme un mini-AVC, un AVC léger réversible ou des douleurs thoraciques)
- vous souffrez de valvulopathie compliquée
- vous avez ou avez déjà eu des migraines avec ou sans aura focale (éclairs ou lumières, taches aveugles ou autres modifications de la vue)
- vous êtes ou pourriez être atteinte d'un cancer du sein
- vous avez un cancer de l'utérus ou êtes atteinte d'un cancer hormonodépendant
- vous avez une maladie du foie
- vous êtes infectée par le virus de l'hépatite C (VHC) et prenez un traitement combiné comprenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir, ou tout autre traitement combiné contre l'hépatite C (comme l'association glécaprévir/pibrentasvir)
- vous avez ou avez déjà eu une ou plusieurs tumeurs au foie (cancéreuse ou non)
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'ictère, affection caractérisée par un jaunissement de la peau et du blanc des yeux ; l'ictère peut être lié à d'autres médicaments que vous avez pris ou il peut être apparu durant une grossesse
- vous avez des saignements vaginaux inhabituels et inexplicables
- vous avez perdu la vue en raison d'une maladie affectant les vaisseaux sanguins des yeux
- vous présentez ou avez déjà présenté une inflammation du pancréas (pancréatite) et des taux de lipides sanguins (triglycérides) élevés
- vous êtes enceinte ou pensez l'être

Avant de prendre APRI®, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous fumez
- vous avez un excès de poids
- vous faites de l'hypertension
- votre taux de cholestérol est élevé
- vous êtes atteinte ou avez des antécédents familiaux de diabète

- vous avez des antécédents familiaux d'AVC, de crise cardiaque ou de troubles de la coagulation sanguine
- vous êtes atteinte ou avez des antécédents de problèmes cardiaques ou rénaux
- vous avez des antécédents de convulsions ou souffrez d'épilepsie
- vous avez des antécédents de dépression
- vous avez des antécédents de problèmes hépatiques
- vous souffrez de cholestase, affection caractérisée par une diminution de la sécrétion de bile par le foie
- vous portez des lentilles cornéennes
- vous avez des fibromes utérins (tumeurs bénignes de l'utérus)
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé, maladie du système immunitaire qui affecte les articulations, la peau, les reins, les cellules sanguines, le cerveau, le cœur et les poumons
- vous souffrez d'une maladie inflammatoire de l'intestin, comme la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique
- vous êtes atteinte du syndrome hémolytique et urémique, maladie au cours de laquelle une destruction anormale des cellules sanguines bloque les reins
- vous souffrez d'anémie falciforme; il s'agit d'une maladie touchant l'hémoglobine, molécule présente dans les globules rouges et qui a pour fonction de transporter l'oxygène dans l'ensemble de l'organisme.
- vous avez des problèmes des valvules cardiaques et/ou une fréquence cardiaque irrégulière
- vous souffrez d'œdème de Quincke héréditaire ou acquis, vous avez eu des épisodes d'enflure de certaines parties du corps, comme les mains, les pieds, le visage, la langue et/ou la gorge, les voies respiratoires; vous avez déjà eu de la difficulté à avaler, voire à respirer; les produits contenant des œstrogènes peuvent déclencher ou aggraver des symptômes d'œdème de Quincke héréditaire ou acquis.
- vous souffrez de porphyrie, maladie héréditaire affectant un pigment du sang
- vous avez des antécédents de chloasma (hyperpigmentation de la peau)

Autres mises en garde pertinentes

Caillots sanguins dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau

Les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux courent un risque accru de formation de caillots sanguins. La formation de caillots de sang est l'effet secondaire grave le plus courant des contraceptifs oraux. Le risque de formation de caillots de sang est particulièrement élevé au cours de la première année de la prise d'un contraceptif hormonal. Le risque augmente également lorsque la prise d'un contraceptif hormonal (le même produit ou un produit différent) recommence après une interruption de 4 semaines ou plus. Des caillots peuvent se former dans plusieurs régions du corps et entraîner la cécité ou une altération de la vue, ainsi que la perte ou la lésion d'un membre ou la mort.

Si vous éprouvez l'un des symptômes ci-dessous durant la prise d'ADRI®, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, car il s'agit de signes de formation de caillots sanguins :

- douleur vive à la poitrine
- toux avec expectoration de sang
- essoufflement soudain
- douleur constrictive ou serrement à la poitrine
- battements cardiaques irréguliers
- mal de tête intense soudain ou qui s'accroît
- sensation de plénitude gastrique
- vomissements
- étourdissements, difficulté à marcher
- évanouissement, crise épileptique
- anxiété, confusion
- altération de la vue
- troubles de l'élocution

- douleur et/ou enflure du mollet
- faiblesse ou engourdissement du visage, du bras ou de la jambe
- douleur soudaine, enflure et bleuissement ou rougissement léger d'un bras ou d'une jambe
- malaise qui irradie dans le dos, la mâchoire, la gorge ou l'estomac

Des caillots sanguins peuvent se former peu importe si vous utilisiez des contraceptifs hormonaux ou non comme moyen de contraception. Il peut également s'en former lors d'une grossesse. Le risque est plus élevé chez les femmes qui prennent des CHC (dont APRI®) que chez celles qui n'en prennent pas, mais il n'est pas aussi élevé que durant la grossesse. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les options qui s'offrent à vous.

Cancer

L'utilisation de contraceptifs oraux (pilule anticonceptionnelle) peut faire augmenter le risque de certains cancers, dont le cancer du sein, le cancer du col de l'utérus et le cancer du foie.

Cancer du sein : Le risque de cancer du sein augmente avec l'âge. Il augmente également en cas d'antécédents familiaux de cancer du sein, c'est-à-dire de cancer présent ou passé chez un membre de la famille (mère ou sœur). Les autres facteurs qui augmentent le risque de cancer du sein comprennent l'obésité, le fait de ne pas avoir eu d'enfants ou une première grossesse à terme à un âge avancé.

Si vous êtes actuellement atteinte d'un cancer, ou si vous l'avez déjà été, ne prenez pas de contraceptifs oraux, car les hormones qu'ils contiennent peuvent avoir un effet sur certains types de cancer.

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

Chez certaines femmes, les contraceptifs oraux peuvent accélérer la progression d'un cancer du sein existant non diagnostiqué. Les répercussions du cancer du sein sur l'espérance de vie peuvent être moins grandes si ce dernier est découvert tôt. Les risques liés à la prise de contraceptifs oraux semblent toutefois faibles; un examen annuel des seins est recommandé pour toutes les femmes.

Examinez vos seins fréquemment pendant la prise d'APRI®. Consultez votre professionnel de la santé si vous remarquez un changement quelconque, tel que :

- capitonnage ou affaissement de la peau
- changement touchant le mamelon
- bosse visible ou palpable

Cancer du col : Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux peuvent avoir un risque accru de cancer du col de l'utérus. Toutefois, cette augmentation peut être due à d'autres facteurs, comme une infection par le virus du papillome humain (VPH), facteur de risque important de cancer du col. Il est néanmoins possible que les contraceptifs oraux causent de tels cancers.

Cancer du foie : Le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) et les tumeurs hépatiques peuvent être liés à la prise de contraceptifs oraux. Le risque de cancer du foie augmente avec la durée de l'utilisation, mais les tumeurs hépatiques sont extrêmement rares.

Si vous ressentez une douleur intense ou observez une masse au niveau de l'abdomen, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Ne prenez pas APRI® si vous avez des antécédents de tumeurs hépatiques, cancéreuses ou non.

Affection cholécystique (affection de la vésicule biliaire)

Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux courent un risque plus élevé d'affection cholécystique nécessitant une chirurgie. Ce risque est plus grand au cours de la première année et augmente avec la durée de l'utilisation.

Saignements vaginaux

Des saignements intermenstruels ou de légers saignements vaginaux peuvent se produire chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux. Il s'agit de sang qui s'écoule du vagin entre les règles. Ce phénomène est plus probable lors des premiers mois d'utilisation des contraceptifs oraux. Si les saignements sont abondants ou ne s'arrêtent pas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Il se pourrait que vous n'ayez pas vos règles tous les mois pendant la prise d'APRI®. Si vous n'avez pas pris APRI® conformément aux directives de votre professionnel de la santé tous les jours, vous devriez passer un test de grossesse pour écarter la possibilité que l'absence de règles soit due à une grossesse.

Grossesse, allaitement, fausse couche ou avortement

Utilisation pendant la grossesse : Les femmes enceintes ne doivent pas prendre de contraceptifs oraux. Si vous devenez enceinte, cessez de prendre APRI®. Discutez avec votre professionnel de la santé des risques que tout médicament peut faire courir au fœtus durant la grossesse.

Utilisation après une grossesse, une fausse couche ou un avortement : Le risque de formation de caillots sanguins est plus élevé dans ces circonstances. Votre professionnel de la santé vous indiquera donc à partir de quel moment vous pourrez commencer à prendre APRI® après un accouchement, une fausse couche ou un avortement.

Grossesse après l'arrêt de la prise d'APRI® : Vous aurez vos règles quand vous cesserez de prendre APRI®. Vous devez attendre les règles suivantes, soit quatre à six semaines, avant de devenir enceinte. Ainsi, la date du début de la grossesse pourra être déterminée avec plus de précision. Demandez à votre professionnel de la santé de vous indiquer quelle autre méthode de contraception vous pouvez utiliser pendant cette période.

Allaitement : Si vous allaitez, consultez votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre un contraceptif oral. En effet, d'autres méthodes de contraception que la pilule sont recommandées en attendant que le bébé soit sevré. Les hormones contenues dans la pilule anticonceptionnelle pourraient réduire la quantité de lait maternel produite et sa qualité. Il est cependant possible que cela ne se produise pas si vous allaitez déjà depuis un certain temps.

Affections cutanées

Un chloasma pourrait se produire pendant la prise d'APRI®. Cette affection se manifeste sous forme de taches jaunâtres à brunes sur la peau, en particulier celle du visage. L'apparition d'un chloasma est plus probable si vous avez déjà eu un chloasma gravidique, c'est-à-dire des plaques apparaissant sur le visage pendant la grossesse (et qu'on appelle couramment « masque de grossesse »). Si vous avez présentement un chloasma, ou si vous en avez eu un dans le passé, évitez l'exposition excessive au soleil pendant la prise d'APRI®.

Chirurgie

Si vous devez subir une chirurgie, faites-le savoir à votre professionnel de la santé, car il se pourrait que vous deviez cesser de prendre APRI® quatre semaines avant l'intervention ainsi que durant votre convalescence. Vous pourriez devoir attendre au moins deux semaines après votre chirurgie avant de recommencer à prendre APRI®.

Bilans de santé et tests

Certains examens et tests seront nécessaires avant que vous ne commenciez à prendre APRI®. Votre professionnel de la santé vous fera passer un examen physique au cours duquel il examinera vos seins, votre foie, vos bras et vos jambes. Il examinera votre bassin et vous fera passer un test de Papanicolaou (test PAP). Votre professionnel de la santé vous posera également des questions sur vos antécédents médicaux et sur ceux de vos proches, mesurera votre tension artérielle et effectuera des analyses de sang.

Vous devrez subir des examens réguliers auprès de votre professionnel de la santé pendant toute la période où vous prendrez APRI®. Le premier examen devrait avoir lieu environ trois mois après que vous aurez commencé à prendre APRI®. Vous devrez ensuite consulter votre professionnel de la santé au moins une fois l'an. Au cours de ces visites, votre professionnel de la santé effectuera des examens physique et interne. Il mesurera également votre tension artérielle et fera des analyses de sang.

Si vous devez subir des épreuves de laboratoire, assurez-vous de mentionner à votre professionnel de la santé que vous prenez APRI®, car les contraceptifs oraux peuvent affecter les résultats de certains tests de sang. Faites de même si vous en consultez un autre.

L'efficacité d'APRI® pour prévenir la grossesse pourrait diminuer si :

- vous oubliez de prendre des comprimés;
- vous ne les prenez pas conformément aux directives de votre professionnel de la santé;
- vous avez des problèmes gastro-intestinaux;
- vous prenez certains médicaments.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Certains médicaments peuvent interagir avec les contraceptifs oraux (dont APRI®) et les empêcher de fonctionner correctement, ce qui peut diminuer leur efficacité dans la prévention des grossesses ou causer des saignements inattendus (microrragies ou métrorragies). Les contraceptifs oraux peuvent également perturber l'effet d'autres médicaments.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec APRI® :

- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, y compris la primidone, la phénytoïne et les barbituriques (p. ex. phénobarbital, carbamazépine, oxcarbazépine, lamotrigine, topiramate, felbamate)
- les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, y compris la rifampicine et la rifabutine
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection à VIH ou le SIDA, y compris le ritonavir, le nelfinavir, la névirapine et l'éfavirenz
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C, y compris l'ombistavir, le paritaprévir, le ritonavir (en association ou non avec le dasabuvir), le bocéprévir, le télaprévir ainsi que certaines associations médicamenteuses contre le virus de l'hépatite C (comme l'association glécaprévir/pibrentasvir)
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, y compris la nitrofurantoïne, l'érythromycine, la clarithromycine, le chloramphénicol, la néomycine, les sulfamides et la troléandomycine
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, y compris la griséofulvine, le fluconazole, l'itraconazole et le kétoconazole
- les médicaments utilisés pour abaisser les taux de cholestérol, y compris le clofibrate
- les médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins
- le millepertuis, herbe médicinale utilisée pour traiter la dépression et d'autres affections

- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, comme la guanéthidine, le méthyldopa, les bêtabloquants et le diltiazem
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension dans les vaisseaux sanguins situés entre le cœur et les poumons (hypertension pulmonaire), y compris le bosentan
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète, y compris l'insuline et les hypoglycémifiants oraux
- les médicaments utilisés pour traiter la fièvre, la douleur ou l'inflammation, y compris la prednisone, la phénylbutazone, l'acétaminophène, l'AAS, l'antipyrine et la mepéridine
- les médicaments utilisés pour faciliter la détente ou le sommeil, y compris les barbituriques, le glutéthimide, le méprobamate, le chlordiazépoxyde, le lorazépam, l'oxazépam, le diazépam, les phénothiazines et la réserpine
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression, y compris la clomipramine
- les médicaments utilisés pour traiter les allergies, y compris les antihistaminiques
- les médicaments utilisés pour traiter la migraine
- certains suppléments nutritionnels, y compris la vitamine E, la vitamine B₁₂ et l'acide folique
- les médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'organes, y compris la cyclosporine
- les agonistes des récepteurs alpha₂-adrénergiques, y compris la clonidine
- l'acide aminocaproïque, médicament utilisé pour aider à traiter les saignements
- les médicaments utilisés pour traiter certaines maladies pulmonaires telles que l'asthme ou la MPOC (bronchite, emphysème), y compris les bêtamimétiques (p. ex. isoprotérénol) et la théophylline

Les antiacides peuvent affecter la manière dont l'organisme absorbe APRI®. Si vous devez prendre des antiacides, comme TUMS, prenez-les 2 heures avant ou deux heures après APRI®.

Les effets de la caféine et de l'alcool peuvent être plus prononcés, car les contraceptifs oraux affectent le métabolisme de ces deux substances.

Si vous prenez des médicaments ou des produits à base d'herbes médicinales qui peuvent diminuer l'efficacité d'APRI®, il vous faudra également utiliser une méthode de contraception barrière. Étant donné que l'effet de ces médicaments sur APRI® peut durer jusqu'à 28 jours après l'arrêt de leur prise, vous devrez utiliser une méthode de contraception barrière en sus pendant tout ce laps de temps

N'utilisez pas APRI® si vous êtes atteinte d'hépatite C et que vous recevez un traitement par l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir (avec ou sans dasabuvir). L'utilisation concomitante d'APRI® et de ces médicaments peut entraîner des problèmes hépatiques, notamment une augmentation du taux d'ALAT.

Vous pouvez généralement commencer à utiliser APRI® environ deux semaines après la fin du traitement d'association contre l'hépatite C, mais consultez toujours votre professionnel de la santé avant.

UTILISATION DU MÉDICAMENT

1. **Veillez lire les directives suivantes :**

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

2. Avec votre professionnel de la santé, choisissez le jour qui vous convient le mieux pour prendre votre premier comprimé. Choisissez un moment de la journée que vous retiendrez facilement.

3. **Examinez votre plaquette de comprimés**

– Il existe deux types de plaquettes :

A. APRI® 21

La plaquette APRI® 21 contient :

- 21 comprimés roses contenant des hormones

B. APRI® 28

La plaquette APRI® 28 contient :

- 21 comprimés roses contenant des hormones
- 7 comprimés blancs ne contenant pas d'hormones

– Examinez votre plaquette pour :

- savoir par où commencer à prendre vos comprimés, et
- connaître l'ordre dans lequel vous devez les prendre (suivez les flèches).

4. **Le premier jour de vos règles (saignement) est le Jour 1 du cycle.** Votre professionnel de la santé vous recommandera de commencer à prendre vos comprimés soit le Jour 1, soit le premier dimanche suivant le début de vos règles. Si vos règles débutent un dimanche, commencez à prendre vos comprimés cette journée-là.

5. **A. APRI® 21**

Prenez un comprimé rose à peu près à la même heure chaque jour pendant 21 jours, puis ne prenez plus aucun comprimé pendant 7 jours. Commencez ensuite une nouvelle plaquette. Vos règles devraient survenir pendant les 7 jours durant lesquels vous ne prenez pas de comprimés. La période pendant laquelle vous ne prenez pas de comprimés ne doit pas dépasser 7 jours consécutifs.

B. APRI® 28

Prenez un comprimé à peu près à la même heure chaque jour pendant 28 jours. Commencez ensuite une nouvelle plaquette le jour suivant, **EN PRENANT SOIN DE NE SAUTER AUCUNE JOURNÉE.** Vos règles devraient survenir pendant les 7 derniers jours d'utilisation de cette plaquette, pendant que vous prenez les comprimés blancs.

6. Choisissez l'étiquette autocollante appropriée indiquant les jours de la semaine. Il s'agit de celle qui commence par le jour de la semaine correspondant au Jour 1 de vos règles (dans le cas où la prise des comprimés commence le Jour 1 du cycle) ou de celle qui commence par le dimanche (dans le cas où la prise des comprimés commence le dimanche). Apposez-la sur la plaquette, au-dessus de la première rangée de comprimés. Cela peut vous aider à vous rappeler de prendre un comprimé chaque jour.

7. **Prise des comprimés APRI®**

- Prenez APRI® conformément aux directives de votre professionnel de la santé.
- Prenez APRI® avec ou sans nourriture.
- Prenez votre comprimé à peu près à la même chaque jour. Essayez d'associer la prise des comprimés à une activité régulière comme un repas ou le coucher. Cela vous aidera à vous rappeler de les prendre.
- Commencez à prendre APRI® soit :
 - le Jour 1 de vos règles; c'est ce qu'on appelle « Cycle débutant le Jour 1 », ou
 - le premier dimanche après le début de vos règles; c'est ce qu'on appelle « Cycle débutant le dimanche ». Si votre cycle commence un dimanche, commencez à prendre vos comprimés cette journée-là.
- Prenez APRI® 21 selon l'horaire suivant :
 - Prenez 1 comprimé rose chaque jour pendant 21 jours de suite.
 - Ensuite, ne prenez aucun comprimé pendant 7 jours.
 - Commencez une nouvelle plaquette le huitième jour.
 - La période pendant laquelle vous ne prenez pas de comprimés ne doit pas dépasser 7 jours consécutifs.
- Prenez APRI® 28 selon l'horaire suivant :

- Prenez 1 comprimé rose chaque jour pendant 21 jours de suite. Vous devez toujours commencer une nouvelle plaquette en commençant par les comprimés roses. Vous devez toujours prendre les comprimés roses en premier.
- Ensuite, prenez un comprimé blanc chaque jour pendant 7 jours consécutifs.
- Commencez la nouvelle plaquette le lendemain suivant la prise de votre dernier comprimé blanc. Ne sautez pas de journées entre deux plaquettes.
- Assurez-vous de prendre tous les comprimés contenus dans chaque plaquette.
- Ne sautez aucun comprimé, même si vous avez des microrragies ou des saignements entre les menstruations ou que vous avez des nausées.
- Ne sautez pas de comprimés même si vous n'avez pas de relations sexuelles souvent.
- Si vous commencez à prendre APRI® après le Jour 1 de vos règles (Cycle débutant le dimanche), utilisez une méthode de contraception barrière additionnelle (telle qu'un condom) durant les 7 premiers jours de votre premier cycle d'APRI®.

Il se peut que vous remarquiez des saignements 2 à 4 jours après la prise du dernier comprimé rose. Ces saignements pourraient se poursuivre jusqu'à tant que vous commenciez la prochaine plaquette. Cela est normal. Si cela se produit, ne cessez pas de prendre APRI® pour autant. Ces symptômes disparaissent généralement d'eux-mêmes. S'ils persistent cependant, consultez votre professionnel de la santé.

Il est possible que vous n'ayez pas de règles pendant que vous prenez APRI®. Si vous aviez des règles régulières et que vous n'en avez pas pendant deux cycles ou plus, il se pourrait alors que vous soyez enceinte. Si cela se produit, consultez votre professionnel de la santé.

Si vous vomissez dans les 4 heures suivant la prise d'un comprimé rose, **prenez un nouveau comprimé dès que possible**. Vous devez prendre un nouveau comprimé dans les 24 heures suivant l'heure habituelle de la prise. Prenez ensuite le comprimé suivant à l'heure habituelle. S'il s'est écoulé plus de 24 heures depuis la prise du dernier comprimé, reportez-vous à la section « **Dose oubliée** » ci-dessous pour obtenir des instructions supplémentaires.

Substitution d'APRI® à une autre méthode de contraception

- Lorsque vous remplacez votre méthode de contraception actuelle par APRI®, vous devez utiliser une méthode barrière (comme un condom) en sus d'APRI® pendant les 7 premiers jours d'utilisation d'APRI®.
- Si vous utilisiez un autre contraceptif oral combiné auparavant, demandez à votre professionnel de la santé quand commencer la prise d'APRI®.
- Si vous utilisiez la minipilule (progestatif seul), commencez à prendre APRI® le lendemain.
- Si vous utilisiez un implant contraceptif, commencez à prendre APRI® le jour même où l'implant est retiré.
- Si vous utilisiez une méthode par injection, commencez à prendre APRI® le jour où vous auriez reçu votre prochaine injection.

Dose habituelle

APRI® 21 : 21 comprimés roses (actifs)

Prendre un (1) comprimé par jour pendant 21 jours, puis ne prendre aucun comprimé les 7 jours suivants.

APRI® 28 : 21 comprimés roses (actifs), 7 comprimés blancs (inactifs)

Prendre un (1) comprimé rose par jour. Une fois les 21 comprimés roses pris, prendre un (1) comprimé blanc par jour pendant 7 jours.

Surdosage

La prise simultanée d'un trop grand nombre de pilules anticonceptionnelles peut causer des nausées, des vomissements, de la sensibilité mammaire, des étourdissements, des douleurs abdominales, de la fatigue, de la somnolence et des saignements vaginaux.

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée d'APRI®, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

L'oubli de comprimés roses pourrait entraîner une grossesse. Plus vous en oubliez, plus vous risquez de tomber enceinte, en particulier s'il s'agit des premiers ou des derniers comprimés roses d'une plaquette donnée.

L'oubli de comprimés peut causer de légers saignements vaginaux, même si vous prenez les doses oubliées.

Si vous oubliez plus d'un comprimé pendant deux mois de suite, demandez à votre professionnel de la santé de vous conseiller pour faciliter les prises ou de vous parler des autres méthodes de contraception.

Le tableau qui suit indique les mesures à prendre en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés. Faites correspondre le nombre de comprimés oubliés au moment où vous commencez une plaquette donnée. Si vous oubliez de prendre un comprimé rose ou plus et que vous n'avez pas vos règles durant ce mois, vous pourriez être enceinte. Si cela se produit, consultez votre professionnel de la santé.

Début un dimanche	Début le Jour 1
Oubli de 1 comprimé	Oubli de 1 comprimé
<ol style="list-style-type: none">1. Prenez le comprimé oublié dès que possible, puis prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre 2 comprimés le même jour.2. Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit terminée.	<ol style="list-style-type: none">1. Prenez le comprimé oublié dès que possible, puis prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre 2 comprimés le même jour.2. Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit terminée.
Oubli de 2 comprimés de suite	Oubli de 2 comprimés de suite

Début un dimanche	Début le Jour 1
<p>Deux premières semaines :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prenez 2 comprimés le jour où vous constatez l'oubli et 2 comprimés le jour suivant. 2. Ensuite, prenez 1 comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez fini la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception barrière auxiliaire (comme un condom) si vous avez des rapports sexuels au cours des 7 jours après l'oubli. <p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception barrière auxiliaire (comme un condom) si vous avez des rapports sexuels au cours des 7 jours après l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, alors il se pourrait que vous soyez enceinte. Consultez votre professionnel de la santé immédiatement.</p>	<p>Deux premières semaines :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prenez 2 comprimés le jour où vous constatez l'oubli et 2 comprimés le jour suivant. 2. Ensuite, prenez 1 comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez fini la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception barrière auxiliaire (comme un condom) si vous avez des rapports sexuels au cours des 7 jours après l'oubli. <p>Troisième semaine</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en un nouveau le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception barrière auxiliaire (comme un condom) si vous avez des rapports sexuels au cours des 7 jours après l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, alors il se pourrait que vous soyez enceinte. Consultez votre professionnel de la santé immédiatement.</p>
Oubli de 3 comprimés de suite ou plus	Oubli de 3 comprimés de suite ou plus
<p>N'importe quand au cours du cycle :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuez à prendre 1 comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception barrière auxiliaire (comme un condom) si vous avez des rapports sexuels au cours des 7 jours après l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, alors il se pourrait que vous soyez enceinte. Consultez votre professionnel de la santé immédiatement.</p>	<p>N'importe quand au cours du cycle :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste de la plaquette et commencez-en une nouvelle le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception barrière auxiliaire (comme un condom) si vous avez des rapports sexuels au cours des 7 jours après l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <p>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, alors il se pourrait que vous soyez enceinte. Consultez votre professionnel de la santé immédiatement.</p>

APRI® 28 : Si vous oubliez de prendre l'un ou l'autre des sept comprimés « rappel » blancs (comprimés inactifs) pendant la quatrième semaine, vous n'avez qu'à les jeter de façon sécuritaire. Continuez ensuite à prendre un comprimé une fois par jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide. Vous n'avez pas besoin d'utiliser une méthode de contraception barrière supplémentaire.

Si vous êtes incertaine quant au nombre de comprimés omis ou à leur couleur :
Consultez votre professionnel de la santé immédiatement.

Assurez-vous d'avoir toujours sous la main :

- des méthodes de contraception auxiliaires. Il s'agit de méthodes sans hormones, comme l'utilisation d'un condom de latex ou de polyuréthane et d'un spermicide en mousse ou en gel. Une méthode de contraception auxiliaire sera également nécessaire si vous oubliez des doses, ainsi que dans d'autres situations. Si vous n'êtes pas certaine de savoir si vous devez utiliser ou non une méthode de contraception auxiliaire, demandez toujours conseil à votre professionnel de la santé.
- une plaquette supplémentaire pleine.

Avantages non contraceptifs des contraceptifs hormonaux

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

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

Effets secondaires possibles d'APRI®

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles d'APRI®. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre médecin.

Les effets indésirables suivants pourraient survenir :

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Thromboembolie artérielle, infarctus du myocarde (caillot sanguin dans une artère, crise cardiaque) : Douleur soudaine, inconfort, pression, lourdeur, sensation de pincement ou de gonflement dans l'épaule, le thorax, le bras ou sous le sternum; inconfort irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras ou l'estomac, sensation de plénitude, d'indigestion ou de suffocation; sudation, nausées, vomissements ou étourdissements; faiblesse extrême, anxiété ou essoufflement, battements cardiaques rapides ou irréguliers.			√
Caillot sanguin dans les yeux : Perte soudaine partielle ou totale de la vue.			√
Bosse dans les seins, tumeur mammaire, cancer du sein			√
Thrombose veineuse profonde (caillot sanguin dans les jambes) : Enflure de la jambe ou du pied, douleur ou sensibilité dans la jambe, difficulté à se tenir debout ou à marcher, sensation de chaleur dans la jambe, rougissement ou changement de couleur de la peau de la jambe, douleur soudaine, enflure et léger bleuissement d'une extrémité.			√
Dépression : Humeur triste persistante accompagnée de troubles du sommeil, de faiblesse, de manque d'énergie, de fatigue.			√
Œdème : Enflure inhabituelle des extrémités.			√
Affection cholécystique (maladie de la vésicule biliaire) : Nausées, vomissements, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, en particulier après les repas, perte d'appétit, fièvre.		√	
Hypertension artérielle : Douleur thoracique, maux de tête, problèmes de vue, saignements de nez, battements cardiaques irréguliers.		√	
Ictère (jaunisse) : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, souvent accompagné de fièvre, de fatigue, de perte d'appétit, d'urines foncées ou de selles pâles.			√
Tumeur hépatique : Masse abdominale ou douleur intense.			√
Embolie pulmonaire (caillot sanguin dans les poumons) : Toux sanglante, douleur vive à la poitrine ou essoufflement soudain.			√
Accident vasculaire cérébral (AVC) : Mal de tête intense soudain, vomissements, étourdissements ou évanouissement, perturbations de la vue ou de l'élocution, faiblesse ou engourdissement dans un bras ou une jambe.			√

Changements dans les saignements vaginaux : Augmentation ou diminution des saignements menstruels, saignements légers ou saignements intermenstruels, règles irrégulières ou absence de saignements.	√		
Infection vaginale : Démangeaisons ou sécrétions vaginales inhabituelles ou plus abondantes.	√		
Fréquence inconnue			
Réaction allergique (hypersensibilité, œdème de Quincke) : Éruption cutanée ou urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler, nausées et vomissements.			√

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

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

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

Conservation

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

Pour de plus amples renseignements au sujet d'APRI® :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

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

Dernière révision : 12 juin 2023