

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrLINESSA<sup>®</sup> 21 et PrLINESSA<sup>®</sup> 28**

Comprimés de désogestrel et d'éthinylestradiol, USP

0,100 mg, 0,025 mg  
0,125 mg, 0,025 mg  
0,150 mg, 0,025 mg

Contraceptif oral

**Merck Canada inc.**  
Kirkland, Québec  
H9H 4M7

Date de révision :  
le 7 février 2011

Numéro de contrôle : 144645

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	23
SURDOSAGE .....	28
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	28
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	31
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	31
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	31
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>33</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	33
ESSAIS CLINIQUES .....	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	39
TOXICOLOGIE .....	40
RÉFÉRENCES .....	47
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>52</b>

## PrLINESSA<sup>®</sup> 21 et PrLINESSA<sup>®</sup> 28

Comprimés de désogestrel et d'éthinylestradiol, USP

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés / désogestrel, éthinylestradiol 0,100 mg, 0,025 mg 0,125 mg, 0,025 mg 0,150 mg, 0,025 mg	Lactose monohydraté <i>Voir la section Présentation, composition et conditionnement, pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

LINESSA<sup>®</sup> (comprimés de désogestrel et d'éthinylestradiol, USP) est indiqué pour :

- la prévention de la grossesse

#### CONTRE-INDICATIONS

LINESSA ne doit pas être utilisé chez les femmes dans les cas suivants :

- antécédents ou épisodes de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques;
- antécédents ou épisodes de troubles vasculaires cérébraux;
- antécédents ou épisodes d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie;
- cardiopathie valvulaire accompagnée de complications;
- antécédents de prodrome d'une thrombose (p. ex. accident ischémique transitoire, angine de poitrine);
- hépatopathie évolutive ou antécédents ou épisodes de tumeur hépatique bénigne ou maligne;
- cancer du sein connu ou soupçonné;
- cancer de l'endomètre ou autre néoplasie œstrogénodépendante connue ou soupçonnée;
- saignement vaginal anormal de cause inconnue;
- ictère d'origine stéroïdienne ou ictère cholestatique ou antécédents d'ictère gravidique;
- toute lésion oculaire causée par une maladie vasculaire ophthalmique, telle que perte partielle ou totale de la vue ou anomalie des champs visuels;
- grossesse certaine ou soupçonnée;
- épisodes ou antécédents de migraines avec aura focale;
- antécédents ou épisodes de pancréatite associée à une hypertriglycémie grave;

- présence de facteurs de risque graves ou multiples de maladie artérielle ou veineuse ou de thrombose :
  - hypertension grave (tension artérielle  $\geq$  160/100 mm Hg de façon persistante)
  - 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 anticardiopline, anticoagulant lupique)
  - dyslipoprotéinémie grave
  - tabagisme important (> 15 cigarettes par jour) et âge > 35 ans
  - diabète sucré avec atteinte vasculaire
  - chirurgie majeure associée à un risque élevé de thromboembolie postopératoire
  - immobilisation prolongée
- hypersensibilité à ce produit, à l'un de ses ingrédients ou à des composants du contenant. Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### *Mises en garde et précautions graves*

Le tabagisme augmente le risque d'effets indésirables graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient significatif chez les utilisatrices de contraceptifs oraux de plus de 35 ans. Il faut conseiller aux femmes de ne pas fumer (voir la rubrique **Cardiovasculaire** ci-dessous).

Les patientes doivent être informées du fait que les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris le VIH/SIDA. Pour se protéger contre les IST, les patientes devraient utiliser des condoms **EN ASSOCIATION AVEC** des contraceptifs oraux.

### Généralités

### Interrompre la médication dès le premier signe de l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- Troubles thromboemboliques et cardiovasculaires** tels que thrombophlébite, embolie pulmonaire, troubles vasculaires cérébraux, ischémie myocardique, thrombose mésentérique et thrombose rétinienne.
- 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 la rubrique **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 du nombre de crises d'épilepsie**

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

La prise d'un contraceptif hormonal combiné est associée à une hausse du risque de plusieurs troubles graves, dont l'infarctus du myocarde, la thromboembolie, les accidents vasculaires cérébraux (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 pas de facteurs de risque sous-jacents. 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 événements indésirables sur la circulation sont le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse), la drépanocytose, la 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 : porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, *herpes gestationis* et baisse de l'acuité auditive liée à l'otospongiose.

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

## **Carcinogénèse et mutagénèse**

### ***Cancer du sein***

Le vieillissement et les antécédents familiaux marqués sont les principaux facteurs de risque dans la survenue du cancer du sein. Les autres facteurs de risque établis comprennent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme tardive. 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 ou celles qui en ont commencé l'utilisation à un âge précoce. 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 leurs médecins 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 contraceptifs oraux combinés (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 des contraceptifs hormonaux. Toutefois, le risque de cancer du foie attribuable (soit l'incidence excédentaire) à l'utilisation de contraceptifs oraux est très faible.

## **Cardiovasculaire**

### ***Facteurs prédisposant à la coronaropathie***

La cigarette 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 femmes non fumeuses et à 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 à ces femmes des contraceptifs oraux 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 au cours du traitement, il survient une élévation significative de la tension artérielle chez une femme dont la tension artérielle initiale était normale ou chez une femme initialement hypertendue, il faut interrompre le traitement.

## **Fonction endocrinienne et métabolisme**

### ***Diabète***

Les contraceptifs oraux à faible teneur hormonale 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 méthode de contraception différente (voir aussi la section CONTRE-INDICATIONS). La hausse des taux plasmatiques de triglycérides peut entraîner une pancréatite et d'autres complications.

### **Gastro-intestinal**

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.

### **Génito-urinaire**

#### ***Saignements vaginaux***

Les saignements vaginaux irréguliers persistants doivent faire l'objet d'une investigation pour exclure la possibilité d'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.

### **Hématologique**

Des études épidémiologiques ont démontré que l'incidence de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux à faible teneur en œstrogène (< 50 µg d'éthinylestradiol) est d'environ 20 à 40 cas pour 100 000 femmes-années, mais cette estimation varie en fonction du progestatif. L'incidence est de cinq à dix cas pour 100 000 femmes-années chez les femmes qui ne prennent pas de contraceptif oral.

La prise de tout contraceptif oral combiné 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 d'un contraceptif oral combiné. L'augmentation du risque de TEV associée à la

prise d'un contraceptif oral combiné est inférieure au risque de TEV associé à la grossesse, qui est évalué à 60 cas pour 100 000 grossesses. La TEV est mortelle dans 1 à 2 % des cas.

Plusieurs études épidémiologiques indiquent que les contraceptifs oraux de troisième génération, y inclus ceux contenant le 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 femmes-années. Cependant, des données provenant d'études supplémentaires n'ont pas démontré cette différence au niveau du risque.

### ***Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse***

D'autres facteurs de risque généraux de TEV comprennent, sans toutefois s'y limiter : des antécédents personnels ou familiaux (si un membre de la famille a présenté une TEV relativement tôt dans sa vie, la patiente pourrait être génétiquement prédisposée à la TEV), l'obésité grave (indice de masse corporelle  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) et le lupus érythémateux disséminé. Le risque de TEV augmente aussi avec l'âge et le tabagisme. Le risque de TEV peut être temporairement accru par une immobilisation prolongée, une chirurgie majeure ou un traumatisme. Les patientes qui présentent des varices ou qui ont une jambe dans le plâtre doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Dans les cas où une prédisposition héréditaire ou acquise à la TEV est soupçonnée chez une femme, il faut l'adresser à un spécialiste avant de lui prescrire un contraceptif oral combiné.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

En cas de perturbations aiguës ou chroniques de la fonction hépatique, la patiente peut devoir cesser de prendre le contraceptif oral combiné 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 devrait pas recommencer l'usage de contraceptifs oraux. Chez les femmes qui prennent un contraceptif hormonal, des modifications de la composition de la bile peuvent survenir et une augmentation de l'incidence des calculs biliaires a été signalée.

### ***Affection de la vésicule biliaire***

Les patientes sous contraceptifs oraux ont 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 des contraceptifs oraux. Bien que ces lésions soient extrêmement rares, elles ont déjà causé des hémorragies intra-abdominales fatales et il s'agit d'un facteur à prendre en considération en présence d'une masse abdominale, d'une douleur abdominale aiguë ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

### **Immunitaire**

#### ***Œdème angioneurotique***

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

### **Neurologique**

#### ***Migraine et céphalée***

L'apparition ou l'exacerbation d'une migraine ou la survenue d'une céphalée inhabituelle qui est récurrente, persistante ou intense nécessite 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'accident vasculaire cérébral (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Ophtalmologique**

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. Il faudrait, si possible, 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.

## **Psychiatrique**

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 méthode alternative 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.

## **Rénal**

### ***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.

## **Fonction sexuelle/reproduction**

### ***Retour de la fécondité***

Après l'arrêt de la contraception orale, la conception devrait être différée au moins jusqu'à ce qu'un cycle normal soit survenu spontanément, 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 contraceptif oral combiné 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 contraceptif oral combiné.

Les femmes qui ont des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou de cycle irrégulier pourraient continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après l'interruption du traitement à base d'œstro-progestatifs.

L'aménorrhée, surtout si elle est associée à une 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 des contraceptifs oraux combinés peut être réduite si la femme oublie de prendre des comprimés, présente des troubles gastro-intestinaux ou prend d'autres médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

## **Peau**

La prise d'un contraceptif oral combiné 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.



## **Populations particulières**

### ***Femmes enceintes***

Les femmes enceintes ne devraient pas prendre de contraceptifs oraux. Si une femme devient enceinte pendant le traitement par LINESSA, elle doit cesser de le prendre. Toutefois, s'il y a conception au cours de l'utilisation des contraceptifs oraux, il n'y a pas de données concluantes indiquant que les œstrogènes et les progestatifs contenus dans les contraceptifs oraux affecteront le développement du fœtus.

### ***Femmes qui allaitent***

Chez les femmes qui allaitent, l'utilisation des contraceptifs oraux provoque l'excrétion des constituants hormonaux dans le lait maternel, ce qui peut en réduire la qualité et la quantité. Certains essais publiés ont révélé que, durant l'allaitement, 0,1 % de la dose maternelle quotidienne de lévonorgestrel et 0,02 % de la dose maternelle quotidienne d'éthinylestradiol 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.

### ***Enfants***

L'innocuité et l'efficacité de LINESSA 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.

### ***Personnes âgées***

LINESSA n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

### ***Examen physique et suivi***

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

Le premier examen de contrôle 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 mêmes vérifications et examens effectués au moment de l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations du Groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

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

- thrombophlébite
- embolie pulmonaire
- thrombose mésentérique
- lésions neuro-oculaires (p. ex. thrombose rétinienne)
- infarctus du myocarde
- thrombose cérébrale
- hémorragie cérébrale
- hypertension
- tumeurs bénignes du foie
- affection de la vésicule biliaire
- anomalies congénitales

Les effets indésirables suivants ont également été signalés chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux :

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 :

- symptômes gastro-intestinaux (tels que crampes abdominales et ballonnement)
- saignements intermenstruels
- microrragies
- modification du flux menstruel
- dysménorrhée
- aménorrhée pendant et après le traitement
- stérilité temporaire à l'arrêt du traitement
- œdème
- chloasma ou mélasme pouvant persister
- modifications mammaires : sensibilité, augmentation du volume des seins, sécrétion
- prise ou perte de poids
- hyperplasie endocervicale
- diminution possible de la lactation si le contraceptif oral suit immédiatement le postpartum
- ictère cholestatique
- migraine
- augmentation de la taille d'un léiomyome utérin
- éruption cutanée (allergique)
- état dépressif
- diminution de la tolérance aux glucides
- candidose vaginale
- symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel
- intolérance aux verres de contact
- modification de la courbure de la cornée (accentuation)

- cataractes
- névrite optique
- thrombose rétinienne
- modifications de la libido
- chorée
- modifications de l'appétit
- syndrome évoquant une cystite
- rhinite
- céphalées
- nervosité
- étourdissements
- hirsutisme
- chute des cheveux
- érythème polymorphe
- érythème noueux
- éruption hémorragique
- vaginite
- porphyrie
- altération de la fonction rénale
- maladie de Raynaud
- troubles auditifs
- syndrome hémolytique et urémique
- pancréatite
- douleur abdominale
- diarrhée
- hypersensibilité
- pertes vaginales
- éruption cutanée
- urticaire

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux de survenue des effets indésirables d'un médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés à ceux qui sont observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur d'autres médicaments. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques sont utiles pour déterminer des événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les incidences approximatives.*

Deux études multicentriques contrôlées sur 6 cycles portant sur l'efficacité et l'innocuité ont été menées auprès de 5 552 femmes. Le tableau 1 indique les événements indésirables survenus chez plus de 1 % des sujets.

**Tableau 1 : Incidence de tous les événements indésirables (>1 %) (groupe de tous les sujets traités) de LINESSA**

Terminologie des événements indésirables préconisée par l'OMS	Incidence pendant l'étude	
	n	%
<b>LINESSA (nombre de sujets)</b>	<b>(n = 2 768)</b>	
<b><u>Organisme entier – état général</u></b>		
Symptômes grippaux	97	3,5
Douleurs dorsales	80	2,9
Allergie	59	2,1
Fatigue	48	1,7
Fièvre	29	1,0
<b><u>Systèmes nerveux central et périphérique</u></b>		
Céphalées	420	15,2
Migraine	34	1,2
<b><u>Appareil digestif</u></b>		
Nausées	225	8,1
Diarrhée	61	2,2
Flatulences	53	1,9
Dyspepsie	46	1,7
Vomissements	43	1,6
Douleurs abdominales	33	1,2
<b><u>Métabolique - nutritionnel</u></b>		
Gain pondéral	64	2,3
<b><u>Appareil musculo-squelettique</u></b>		
Myalgies	40	1,4
Arthralgies	37	1,3
<b><u>Psychiatrie</u></b>		
Labilité émotionnelle	117	4,2
Dépression	45	1,6
Insomnie	30	1,1
Nervosité	28	1,0
<b><u>Appareil génital féminin</u></b>		
Métrorragie	181	6,5
Dysménorrhée	150	5,4
Douleurs mammaires chez la femme	139	5,0
Candidose génitale	132	4,8
Vaginite	57	2,1
Crampes pelviennes	36	1,3
<b><u>Système de défense</u></b>		
Herpès simplex	30	1,1
		11,8
		8,2

Terminologie des événements indésirables préconisée par l'OMS	Incidence pendant l'étude	
	n	%
<b>LINESSA (nombre de sujets)</b>	<b>(n = 2 768)</b>	
<b><u>Appareil respiratoire</u></b>		
Infection des voies respiratoires supérieures	328	4,8
Sinusite	227	2,5
Pharyngite	134	1,8
Bronchite	70	1,8
Toux	50	
Rhinite	51	
<b><u>Termes secondaires</u></b>		
Test du frottis cervical de Papanicolaou II	51	1,8
Blessure infligée	47	1,7
<b><u>Peau et phanères</u></b>		
Acné	80	2,9
Éruption cutanée	35	1,3
<b><u>Appareil urinaire</u></b>		
Infection des voies urinaires	112	4,0
Cystite	30	1,1

**Remarques :** Ce tableau présente tous les événements indésirables s'étant produits en cours de traitement, y compris ceux qui sont susceptibles de ne pas être liés, ou d'être peu probablement liés à Linessa, en plus de ceux qui sont susceptibles d'être possiblement, probablement ou certainement liés à ce médicament.

Ce tableau présente des nombres de sujets. Dans chaque groupe de traitement, les pourcentages sont fondés sur le nombre de sujets ayant présenté un événement indésirable ou n'ayant pas présenté d'événement, divisé par le nombre total de sujets dans chaque sous-groupe démographique. Les réactions indésirables ayant disparu avant la prise de la première dose ou s'étant manifestées après la prise de la dernière dose ne sont pas incluses dans ce tableau.

### **Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)**

Les effets indésirables peu courants (< 1 %) observés au cours des essais cliniques et susceptibles d'être possiblement liés à LINESSA sont les suivants :

*Organisme entier – état général :* douleurs thoraciques, pleurs anormaux, bouffées de chaleur, douleurs dans les jambes, œdème, œdème périphérique, douleurs, rigidité, syncope, discopathie vertébrale.

*Cardiovasculaire (général) :* hypertension.

*Systèmes nerveux central et périphérique :* crampes dans les jambes, étourdissement, contractions musculaires involontaires, tremblement.

*Appareil digestif :* constipation, éructation, syndrome du côlon irritable.

*Fonctions auditive et vestibulaire :* trouble auditif, otalgie, cinétose (mal des transports).

*Foie et voies biliaires :* bilirubinémie, cholécystite, cholélithiase, hausse des enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale, hausses de l'ASAT et de l'ALAT.

*Métabolique et nutritionnel :* hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, hausse de la LDH, œdème généralisé, œdème dans les jambes, œdème périphérique.

*Tumeurs* : fibroadénome du sein, tumeur mammaire chez la femme, polype du col de l'utérus, kyste ovarien, fibrome utérin.

*Fonction plaquettaire, saignement et coagulation* : épistaxis, hémorragie gingivale, purpura.

*Psychiatrie* : agitation, anorexie, anxiété, appétit accru, trouble de la concentration, confusion, dyspareunie, baisse de la libido, névrose, somnolence, tentative de suicide.

*Fonction érythrocytaire* : anémie.

*Appareil reproducteur féminin* : aménorrhée, écoulements mammaires, engorgement mammaire, gonflement mammaire, cervicite, lésion du col de l'utérus, lactation non puerpérale, leucorrhée, ménorragie, troubles menstruels, douleurs ovariennes, douleurs périnéales de la femme, tension prémenstruelle, contractions utérines, hémorragie utérine, saignement vaginal, gêne vaginale, hémorragie vaginale, trouble vulvaire.

*Système de défense* : infection, infection virale.

*Termes secondaires* : ectropion.

*Peau et phanères* : alopecie, chloasma, dermatite, eczéma, érythème noueux, folliculite, texture pileuse anormale, hypertrichose, mélanose, pigmentation anormale, prurit, prurit génital, décoloration cutanée, sécheresse cutanée, sudation accrue.

*Appareil urinaire* : dysurie, hématurie, fréquence mictionnelle, urine anormale.

*Vasculaire* : bouffées vasomotrices, thrombophlébite, trouble veineux profond.

*Vision* : photophobie, vision anormale, xérophtalmie.

*Système leucocytaire et réticulaire endothélial* : lymphadénopathie.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

On a signalé occasionnellement les événements indésirables supplémentaires suivants depuis la mise en marché de LINESSA : œdème périphérique, kyste, hypoesthésie, ménorragie, métrorragie, sautes d'humeur, distension abdominale, tendance hémorragique, œdème angioneurotique, exposition aux médicaments en cours de grossesse, éruption cutanée prurigineuse, labilité émotionnelle, douleurs dorsales, pollakiurie, rétention liquidienne, prurit et selles fréquentes. Ces événements indésirables ont été compilés à partir de déclarations spontanées, et sont cités qu'il existe ou non une possible relation de causalité entre leur manifestation et LINESSA.

Les effets indésirables les plus graves liés à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés sont indiqués dans la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. D'autres effets indésirables ayant été signalés chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés, mais pour lesquels l'association avec le produit n'a été ni confirmée ni réfutée, sont mentionnés dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Effets indésirables des contraceptifs oraux combinés signalés après la commercialisation du produit**

Appareil ou système	Courant / peu courant (plus de 1/1 000)	Rare (moins de 1/1 000)
Troubles du système immunitaire		Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Gain pondéral, rétention hydrique	Perte pondérale
Troubles du système nerveux	Céphalées, migraines, baisse de la libido, état dépressif, altération de l'humeur	Augmentation de la libido
Troubles oculaires		Intolérance aux lentilles cornéennes
Troubles gastro-intestinaux	Nausées, vomissement, douleur abdominale, diarrhées	
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption cutanée, urticaire	Érythème noueux, érythème polymorphe
Troubles du système reproducteur et des seins	Douleur aux seins, sensibilité des seins, hypertrophie des seins	Pertes vaginales, écoulement des seins

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Des interactions entre la combinaison désogestrel/éthinyloestradiol et d'autres médicaments ont été signalées dans la littérature (voir Interactions médicament-médicament). Aucune étude formelle d'interaction médicament-médicament n'a été menée avec Linessa.

### Interactions médicament-médicament

La prise concomitante d'un contraceptif oral et d'autres médicaments peut modifier l'effet de l'un ou l'autre des médicaments (voir Tableau 3 et Tableau 4). 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.

**Tableau 3 – Médicaments qui peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs oraux**

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Prise en charge proposée
Antiacides		Réduction de l'absorption intestinale des progestatifs.	Deux heures doivent séparer la prise des médicaments.
Antibiotiques (30)	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Trouble de la circulation entérohépatique, accélération du transit intestinal.	Pour un traitement de courte durée, employer une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, utiliser une autre méthode.
	Rifampicine	Augmentation du métabolisme des progestatifs. Accélération présumée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Également, trouble de la circulation entérohépatique.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, utiliser une autre méthode.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux, ce qui accroît le risque d'ictère cholestatique.	
Anticonvulsivants (31-33)	Carbamazépine Éthosuximide 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'éthinylestradiol à la protéine de liaison des stéroïdes sexuels (SHBG).	Utiliser un contraceptif oral à plus forte teneur hormonale (50 µg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode.
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode.
Hypocholestérolémias	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 VIH	Ritonavir	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Benzodiazépines Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode supplémentaire ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, utiliser une autre méthode ou augmenter la dose du contraceptif oral.
Divers médicaments	Analgésiques Antihistaminiques Antimigraineux Phénylbutazone Vitamine E	Réduction possible de l'efficacité des contraceptifs oraux, laquelle 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.

**Tableau 4 – Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux**

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action de l'autre médicament	Prise en charge proposée
Alcool		Augmentation possible des concentrations d'éthanol ou d'acétaldéhyde.	À prendre avec modération
Agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-2	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation et réduisent l'efficacité des anticoagulants. Les contraceptifs oraux peuvent toutefois potentialiser l'action des anticoagulants chez certaines patientes.	Utiliser une autre méthode.
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 et le progestatif n'a pas d'effet.	Utiliser un contraceptif oral à faible teneur en œstrogène ou une autre méthode.
	Bêta-bloquants	Augmentation de l'effet du médicament (réduction du métabolisme).	Adapter au besoin la dose du médicament. Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Augmentation du métabolisme et de la clairance rénale.	Il se peut qu'on doive augmenter la dose du médicament.
	Antipyridine	Troubles du métabolisme.	Réduire la dose du médicament.
	AAS	Les effets de l'AAS peuvent être réduits par la prise à court terme d'un contraceptif oral.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'AAS en cas de traitement prolongé par l'AAS.
Acide aminocaproïque		En théorie, une hypercoagulabilité peut survenir parce que les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter la prise concomitante.
Bêta-mimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Adapter au besoin la dose du médicament. La suspension de la prise du médicament peut entraîner une activité excessive du médicament.

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action de l'autre médicament	Prise en charge proposée
Caféine		Les effets de la caféine peuvent être potentialisés car les contraceptifs oraux peuvent altérer le métabolisme hépatique de la caféine.	À prendre avec modération.
Hypocholestérolémiant	Clofibrate	Leur action peut être bloquée par les contraceptifs oraux. Les contraceptifs oraux peuvent aussi augmenter le métabolisme du clofibrate.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose du clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée des concentrations sériques.	Il pourrait être nécessaire de réduire la dose.
Cyclosporine		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 prendre un supplément.
Mépidine		Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC en raison de la baisse du métabolisme de la mépidine.	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 médicament ou un contraceptif oral à plus faible dose. En cas de galactorrhée ou d'hyperprolactinémie, utiliser une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde 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 <sub>12</sub>		On a signalé que les contraceptifs oraux pouvaient réduire les concentrations sériques de vitamine B <sub>12</sub> .	La patiente pourrait nécessiter un apport supplémentaire ou prendre un supplément.

Plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. le ritonavir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. la névirapine) ont été étudiés dans le cadre d'une administration concomitante par voie orale avec des contraceptifs hormonaux combinés. Dans certains cas, on a noté des changements (augmentation et diminution) significatifs de l'ASC (aire sous la courbe) moyenne de l'œstrogène et du progestatif et l'atteinte potentielle du métabolisme hépatique. L'efficacité et l'innocuité des contraceptifs oraux pourraient être altérées. Les professionnels de

la santé doivent consulter la monographie de chaque inhibiteur de la protéase du VIH pour en savoir davantage sur les interactions médicament-médicament.

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

### **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 saignements intermenstruels peuvent aussi y être associés. Les médecins et autres fournisseurs de soins de santé devraient être informés des produits vendus sans ordonnance que prend simultanément le patient, y compris les produits naturels et les produits à base d'herbes médicinales.

### **Effets du médicament sur les 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 augmentation légère des valeurs obtenues a été rapportée pour certains paramètres comme la prothrombine et les facteurs VII, VIII, IX et X.

#### ***Épreuves de la fonction thyroïdienne***

La protéine de liaison de la thyroxine augmente comme en témoigne l'augmentation de la concentration sérique totale de thyroxine et la diminution du T<sub>3</sub> capté sur résine.

#### ***Lipoprotéines***

On peut observer de petites modifications de la fraction lipoprotéique du cholestérol; la signification 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 réduction légère.

### ***Prélèvements de tissus***

Les pathologistes doivent être informés de la prise de contraceptifs oraux avant l'examen de prélèvements obtenus par suite d'une intervention chirurgicale ou de frottis vaginaux provenant d'un test Pap.

### **Effets du médicament sur le style de vie**

#### ***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 l'incidence 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 juvénile, l'hirsutisme et d'autres affections liées aux androgènes.
6. Les contraceptifs oraux contribuent à faire diminuer l'incidence des inflammations pelviennes aiguës et, par ce fait même, celle des grossesses ectopiques.
7. Les contraceptifs oraux peuvent avoir des effets bénéfiques sur l'endométriose.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Les patientes doivent être avisées de lire la notice d'emballage avant de commencer le traitement par LINESSA 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 LINESSA sont offerts selon un schéma posologique de 21 jours ou de 28 jours. Les comprimés LINESSA 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 LINESSA le jour 1 de son cycle menstruel (soit le premier jour de l'écoulement menstruel), ou le premier dimanche après le début de ses menstruations. Si ses menstruations commencent un dimanche, la patiente doit prendre le premier comprimé le jour même.

## **Posologie**

**LINESSA 21 (schéma de 21 jours) :** La patiente prend un comprimé de couleur par jour pendant 21 jours consécutifs (trois semaines), de la manière suivante : comprimés jaune pâle pendant 7 jours, comprimés orange pendant 7 jours, comprimés rouges pendant 7 jours, puis aucun comprimé pendant les sept jours (une semaine) suivants. La période correspondant à la prise d'aucune pilule ne doit pas dépasser sept jours consécutifs. La patiente commencera une nouvelle plaquette le huitième jour. Les menstruations seront présentes probablement pendant les 7 jours correspondant à l'arrêt de la prise de comprimé (il est possible que les saignements soient moins abondants et durent moins longtemps que d'habitude).

**LINESSA 28 (schéma de 28 jours) :** La patiente prend les comprimés consécutivement en respectant les séquences indiquées par des flèches sur la plaquette, soit : un comprimé jaune pâle par jour pendant 7 jours, puis un comprimé orange par jour pendant 7 jours, puis un comprimé rouge par jour pendant 7 jours. Au cours de la quatrième semaine, la patiente prendra un comprimé « inactif » vert par jour pendant 7 jours consécutifs. La patiente commencera une nouvelle plaquette le huitième jour, après avoir pris tous les comprimés verts. Elle aura probablement ses menstruations durant la période où elle prendra les comprimés verts. Avec ce schéma, la patiente ne doit pas passer une journée sans prendre de comprimé.

### ***Comprimés oubliés***

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

<b>Cycle débutant le dimanche</b>	<b>Cycle débutant le Jour 1</b>
<b>Oubli d'un comprimé</b>	<b>Oubli d'un comprimé</b>
Prenez-le aussitôt que vous vous apercevez de l'omission 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'omission et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre 2 comprimés le même jour.
<b>Oubli de deux comprimés de suite</b>	<b>Oubli de deux comprimés de suite</b>
<b>Deux premières semaines</b> 1. Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli et deux comprimés le jour suivant. 2. Prenez ensuite un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli.	<b>Deux premières semaines</b> 1. Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli et deux comprimés le jour suivant. 2. Prenez ensuite un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli.
<b>Troisième semaine</b> 1. Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, débarrassez-vous du reste de la plaquette de façon sécuritaire et commencez une nouvelle plaquette le jour même. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là.  <b>Si vous n'avez pas de menstruations deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à votre clinique.</b>	<b>Troisième semaine</b> 1. Débarrassez-vous du reste de la plaquette de façon sécuritaire et commencez une nouvelle plaquette le jour même. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là.  <b>Si vous n'avez pas de menstruations deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à votre clinique.</b>
<b>Oubli de trois comprimés de suite ou plus</b>	<b>Oubli de trois comprimés de suite ou plus</b>
<b>N'importe quand au cours du cycle</b> 1. Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, débarrassez-vous du reste de la plaquette de façon sécuritaire et commencez une nouvelle plaquette le jour même. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là.  <b>Si vous n'avez pas de menstruations deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à votre clinique.</b>	<b>N'importe quand au cours du cycle</b> 1. Débarrassez-vous du reste de la plaquette de façon sécuritaire et commencez une nouvelle plaquette le jour même. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là.  <b>Si vous n'avez pas de menstruations deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à votre clinique.</b>

Oublier de prendre des pilules peut entraîner des microrragies ou saignements légers, même si les pilules oubliées sont reprises plus tard. La patiente peut également avoir de légers maux d'estomac les jours où elle prend deux comprimés pour rattraper les doses oubliées.

Si la femme oublie de prendre sa pilule à n'importe quel moment du cycle, elle pourrait devenir enceinte. Le risque de grossesse est plus élevé lorsque la boîte est commencée en retard ou qu'une ou plusieurs pilules sont oubliées au début ou à la fin du cycle.

La patiente doit être avisée de toujours avoir une méthode auxiliaire de contraception (comme des condoms et un spermicide en mousse ou en gel) qu'elle peut utiliser si elle oublie de prendre sa pilule, ainsi qu'une boîte supplémentaire, pleine.

Si la patiente oublie plus d'une pilule 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 pilules ou de l'utilisation d'un autre moyen de contraception.

**NOTE aux patientes qui suivent le schéma thérapeutique de 28 jours (LINESSA 28) :** S'il leur arrive d'oublier une ou plusieurs des 7 pilules vertes (sans hormones) au cours de la quatrième semaine, elles n'ont qu'à jeter de manière sécuritaire les pilules oubliées et à continuer de prendre une pilule chaque jour jusqu'à ce que la boîte soit vide. Il n'y a pas lieu d'utiliser une méthode de contraception auxiliaire.

### **Administration**

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

Les nouvelles utilisatrices devraient utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms et un spermicide en mousse ou en gel) durant les sept premiers jours de leur premier cycle d'utilisation de la pilule. Elles auront ainsi une protection supplémentaire en cas d'oubli de pilules, 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 maux d'estomac 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 devrait pas interrompre la pilule) même si elle n'a pas souvent de relations sexuelles.

Au moment de recevoir un traitement médical, quel qu'il soit, elle doit mentionner à son médecin qu'elle prend des contraceptifs oraux.

### ***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 de la pilule, la marche à suivre concernant les comprimés oubliés qui est indiquée ci-dessus (POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Comprimés oubliés) doit être respectée. Si l'utilisatrice ne veut pas changer son horaire habituel

de prise du comprimé, elle doit prendre les comprimés supplémentaires nécessaires d'une autre plaquette.

### ***Remarques particulières concernant l'administration du médicament***

#### Quand commencer LINESSA

**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 LINESSA préférablement le jour suivant la prise de la dernière pilule active de son COC, ou, au plus tard, le jour suivant la dernière journée sans pilule ou la prise de la dernière pilule inactive de son cycle précédent. Si la patiente utilisait jusque-là un anneau vaginal ou un timbre transdermique, elle doit commencer à prendre LINESSA 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 LINESSA n'importe quel jour du cycle. Les patientes qui reçoivent des injections de progestatifs doivent commencer à prendre LINESSA le jour prévu de l'injection suivante. Les patientes qui utilisent un implant contraceptif ou un DIU doivent commencer LINESSA la journée 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 de LINESSA.

**Après un avortement au premier trimestre :** La patiente peut immédiatement commencer à prendre LINESSA. Elle n'a ainsi 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 LINESSA 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 7 premiers jours d'utilisation de LINESSA. Toutefois, si elle a déjà eu des relations sexuelles, il faut exclure l'éventualité d'une grossesse ou attendre qu'elle ait eu ses prochaines menstruations avant de commencer LINESSA.

Pour les femmes qui allaitent, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Femmes qui allaitent.**

## **SURDOSAGE**

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.

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.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Les contraceptifs oraux combinés agissent en supprimant les gonadotrophines. Ils agissent principalement en inhibant l'ovulation, mais entraînent d'autres modifications, notamment une diminution de la mobilité des spermatozoïdes par la modification de la consistance de la glaire cervicale et des changements au niveau de l'endomètre pour réduire 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, combine une importante activité progestative et une faible androgénicité intrinsèque. Le désogestrel (DSG) en association avec l'éthinylestradiol (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.

### **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 au niveau de la sécrétion cervicale.

Le désogestrel, composant progestatif de LINESSA, a une faible activité androgénique en lien avec son activité progestogénique et il peut augmenter le rapport HDL/LDL. Comme pour les autres contraceptifs oraux, ces changements du profil lipidique sont associés à une augmentation des triglycérides.

### **Pharmacocinétique**

#### ***Absorption***

Le désogestrel (DSG) est rapidement et presque totalement absorbé, puis converti en étonogestrel (ENG), son métabolite biologiquement actif. Après l'administration orale de comprimés aux doses les plus faibles ou les plus fortes — 0,100 mg de désogestrel/0,025 mg d'éthinylestradiol et 0,150 mg de désogestrel/0,025 mg d'éthinylestradiol —, la biodisponibilité relative du désogestrel, mesurée par les concentrations sériques de l'étonogestrel, est à peu près de 100 %, par rapport à la solution. L'éthinylestradiol 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'éthinylestradiol et 0,150 mg de désogestrel/0,025 mg d'éthinylestradiol) étaient comparées à la solution, la biodisponibilité relative de l'éthinylestradiol était de 92 % et

98 % respectivement. L'effet des aliments sur la biodisponibilité des comprimés LINESSA après administration par voie orale n'a pas été évalué.

La pharmacocinétique de l'étonogestrel et de l'éthinylestradiol après l'administration de multiples doses de comprimés LINESSA a été déterminée chez 21 sujets au cours du troisième cycle. À la suite de la prise de doses multiples de LINESSA, les concentrations plasmatiques d'étonogestrel ont atteint l'état d'équilibre après quatre jours de traitement au cours des phases posologiques 1 et 3. Au cours de la phase posologique 2, l'état d'équilibre a été atteint après cinq jours de traitement. L'ASC<sub>0-24</sub> normalisée en fonction de la dose de l'étonogestrel s'est accrue d'environ 20 % de la phase 1 à la phase 2, et d'environ 10 % de la phase 2 à la phase 3, ce qui est peut-être l'indication d'une cinétique variable en fonction du temps. La variation en fonction du temps peut s'expliquer par une baisse de clairance, sans doute due à une augmentation de la liaison de l'étonogestrel à la SHBG (globuline se liant aux hormones sexuelles). Il a été montré que les concentrations de SHBG étaient induites par l'administration quotidienne d'éthinylestradiol. L'état d'équilibre de l'éthinylestradiol a été atteint après quatre jours de traitement, au cours de toutes les phases posologiques. Les paramètres pharmacocinétiques de l'étonogestrel et de l'éthinylestradiol au cours du troisième cycle suivant l'administration de multiples doses de comprimés de LINESSA sont résumés au Tableau 5.

**Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (É.-T.) de LINESSA au cours du troisième cycle d'un traitement de 28 jours (n = 21)**

<b>Étonogestrel</b>					
<b>Phase (jours)</b>	<b>Dose<sup>H</sup> mg</b>	<b>C<sub>max</sub> pg/mL</b>	<b>t<sub>max</sub> h</b>	<b>n-ASC<sub>0-24</sub> pg·h/mL/mg</b>	<b>Cl/F L/h</b>
1 (1–7)	0,1	2 163,3 (856,4)	1,6 (0,7)	196,0 (75,4)	6,1 (2,3)
2 (8–14)	0,125	3 241,5 (1 296,5) <sup>a</sup>	1,1 (0,3) <sup>a</sup>	234,4 (85,0) <sup>a</sup>	5,1 (1,9) <sup>a</sup>
3 (15–21)	0,15	3 855,7 (1 273,1)	1,5 (0,8)	256,6 (104,0)	4,6 (1,6)
<b>Éthinylestradiol</b>					
1 (1–7)	0,025	85,4 (51,7)	1,5 (0,8)	26,4 (11,5)	43,5 (15,0)
2 (8–14)	0,025	91,3 (52,2) <sup>a</sup>	1,2 (1,2) <sup>a</sup>	29,0 (15,5) <sup>a</sup>	41,7 (15,5) <sup>a</sup>
3 (15–21)	0,025	90,1 (48,2)	1,2 (0,7)	28,3 (13,2)	42,5 (18,7)

<sup>H</sup> = désogestrel

<sup>a</sup> n = 20

C<sub>max</sub> = concentration sérique maximale du médicament

t<sub>max</sub> = temps après lequel la concentration sérique maximale est obtenue

n-ASC<sub>0-24</sub> = aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps, de 0 à 24 heures, normalisée à 1 µg administré

Cl/F = clairance apparente

Remarque : pour des renseignements sur t<sub>1/2</sub> au Jour 21, voir la rubrique **Excrétion**

## ***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'éthinylestradiol se lie principalement à l'albumine plasmatique. L'éthinylestradiol ne se lie pas à la SHBG, mais induit sa synthèse. Le désogestrel en association avec l'éthinylestradiol 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-13éthyl-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.

*Éthinylestradiol* : L'éthinylestradiol subit une conjugaison présystémique importante (métabolisme de phase II). La portion qui échappe à la conjugaison au niveau de la paroi du tractus gastro-intestinal subit un métabolisme de phase I et une conjugaison dans le foie (métabolisme de phase II). Les principaux métabolites de phase I sont le 2-OH-éthinylestradiol et le 2-méthoxy-éthinylestradiol. Les composés conjugués (sulfates et glucuronides) de l'éthinylestradiol et des métabolites de phase I, excrétés dans la bile, peuvent passer ensuite dans la circulation entérohépatique.

## ***Excrétion***

L'étonogestrel et l'éthinylestradiol 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'éthinylestradiol est de  $37,1 \pm 14,8$  heures et de  $28,2 \pm 10,5$  heures, respectivement.

## **Populations particulières et états pathologiques**

### ***Race***

Il n'y a aucune information indiquant les effets de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique des comprimés de LINESSA.

### ***Insuffisance hépatique***

Aucune étude formelle n'a été menée dans le but d'évaluer l'effet d'atteintes hépatiques sur l'élimination de LINESSA. Toutefois, les hormones stéroïdiennes pourraient être faiblement métabolisées chez les patientes présentant une altération de la fonction hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS –Hépatique/biliaire/pancréatique).

### ***Insuffisance rénale***

Aucune étude formelle n'a été menée dans le but d'évaluer l'effet d'atteintes rénales sur l'élimination de LINESSA.

## CONSERVATION ET STABILITÉ

Conservez à des températures se situant entre 15 et 30 °C.

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

## DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Toute portion non utilisée du produit ainsi que tout déchet doivent être jetés selon les exigences locales.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Présentation

- **LINESSA 21** : Chaque sachet contient un distributeur thermoformé contenant 21 comprimés enrobés de forme ronde :
  - 7 comprimés jaune pâle contenant 0,100 mg de désogestrel et 0,025 mg d'éthinylestradiol;
  - 7 comprimés orange contenant 0,125 mg de désogestrel et 0,025 mg d'éthinylestradiol;
  - 7 comprimés rouges contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,025 mg d'éthinylestradiol.
- **LINESSA 28** : Chaque sachet contient un distributeur thermoformé contenant 28 comprimés enrobés de forme ronde pour les mêmes trois phases que le contenant de 21 jours et sept (7) comprimés verts ne contenant aucun ingrédient actif.

### Composition

LINESSA est un contraceptif oral triphasique contenant deux ingrédients actifs, le désogestrel et l'éthinylestradiol.

Chaque emballage pour un cycle de traitement comprend un régime posologique en trois phases actives :

- des comprimés jaune pâle contenant 0,100 mg de désogestrel et 0,025 mg d'éthinylestradiol,
- des comprimés orange contenant 0,125 mg de désogestrel et 0,025 mg d'éthinylestradiol et
- des comprimés rouges contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,025 mg d'éthinylestradiol.

Les ingrédients inactifs comprennent les suivants : vitamine E, amidon pré-gélatinisé, acide stéarique, lactose monohydraté, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer jaune (dans les comprimés jaune pâle et les comprimés orange) et oxyde de fer rouge (dans les comprimés orange et les comprimés rouges).

Les comprimés inactifs verts de l'emballage pour le cycle de traitement de 28 jours contiennent les ingrédients inertes suivants : lactose monohydraté, amidon de maïs, stéarate de magnésium,

hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane, bleu FD&C n° 2 sur substrat d'aluminium, oxyde de fer jaune et talc.

### ***Conditionnement***

**LINSSA 21** : Emballage à bandes operculées de 21 comprimés (décrits ci-dessous) de forme ronde, biconvexes et pelliculés ayant un diamètre de 5 mm :

- Sept comprimés jaune pâle portant l'inscription TR au-dessus du 0 sur un côté et Organon\* sur l'autre côté.
- Sept comprimés orange portant l'inscription TR au-dessus du 6 sur un côté et Organon\* sur l'autre côté.
- Sept comprimés rouges portant l'inscription TR au-dessus du 1 sur un côté et Organon\* sur l'autre côté.

**LINSSA 28** : Emballage à bandes operculées de 28 comprimés (décrits ci-dessous) de forme ronde, biconvexes et pelliculés ayant un diamètre de 5 mm :

- Sept comprimés jaune pâle portant l'inscription TR au-dessus du 0 sur un côté et Organon\* sur l'autre côté.
- Sept comprimés orange portant l'inscription TR au-dessus du 6 sur un côté et Organon\* sur l'autre côté.
- Sept comprimés rouges portant l'inscription TR au-dessus du 1 sur un côté et Organon\* sur l'autre côté.
- Sept comprimés verts portant l'inscription KH au-dessus du 2 sur un côté et Organon\* sur l'autre côté.

La bande operculée est une plaquette alvéolée en polychlorure de vinyle (PVC) et en aluminium et se compose d'une pellicule de PVC refermée par un opercule en aluminium scellée à chaud. Chaque alvéole est emballée dans un sachet scellé laminé à l'aluminium. Les sachets sont emballés dans des boîtes de carton imprimées et contenant également la notice d'emballage (1, 2 ou 6 sachets par boîte).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

##### I. Progestogène

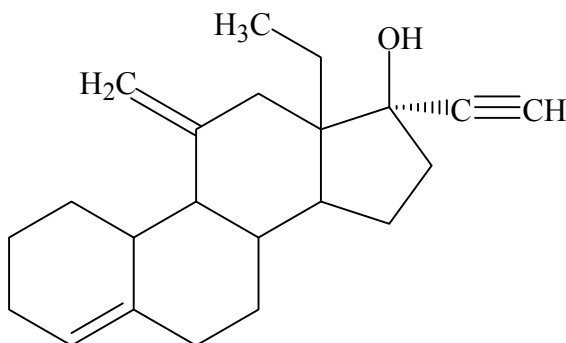
Dénomination commune : désogestrel

Nom chimique : 17 ( $\alpha$ )- 13- éthyle-11-méthylène 18, 19-dinor-pregna-4-en-20-yn-17-ol

Formule moléculaire :  $C_{22}H_{30}O$

Poids moléculaire : 310,48

Formule développée :



Forme physique : 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 : 111 à 113 °C

##### II. Œstrogènes

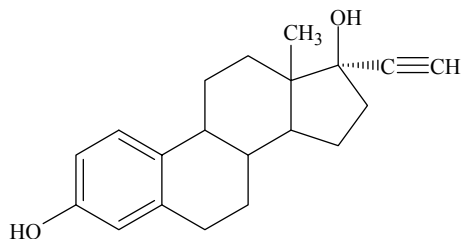
Dénomination commune : Éthinylestradiol

Nom chimique : 19-nor-17 $\alpha$ -prégna-1,3,5(10)-triène-20-yne-3,17-diol

Formule moléculaire :  $C_{20}H_{24}O_2$

Poids moléculaire : 296,4

Formule développée :



Forme physique :	Poudre cristalline blanche
Solubilité :	Éthanol : environ 170 mg/mL Acétone : environ 200 mg/mL Chloroforme : environ 50 mg/mL Dioxane : environ 250 mg/mL Oxyde de diéthyle : environ 250 mg/mL Eau : pratiquement insoluble
Point de fusion :	180 à 186 °C

## ESSAIS CLINIQUES

Les données ont été obtenues de 2 768 sujets traités au moyen de LINESSA<sup>®</sup> et ayant été exposés à ce médicament pendant 14 526,8 cycles, y compris 2 168 femmes ayant terminé six cycles d'exposition. Les résultats combinés de deux études pivots fournissent les données permettant de déterminer les valeurs estimées de l'indice de Pearl et de la table de survie.

### (a) Indice de Pearl

La valeur de l'indice de Pearl calculée chez les utilisatrices de LINESSA se compare avantageusement à celle rapportée pour les autres contraceptifs oraux administrés à faible dose. Douze des 2 752 participantes qui prenaient LINESSA sont devenues enceintes. La valeur de l'indice de Pearl pour l'ensemble des grossesses était de 1,08 par 100 femmes-années. Elle était calculée sur 14 456 cycles et selon les données obtenues auprès de 2 643 femmes.

### (b) Estimation basée sur la table de survie

Le taux cumulatif des grossesses sur six cycles basé sur la table de survie est évalué à 0,0051 femme-année.

### (c) Maîtrise du cycle menstruel

Le tableau 6 indique l'incidence des saignements intermenstruels (SIM) et des saignements de retrait précoces (SRP) ainsi que l'absence de saignements de retrait (ASR), par groupe de traitement, pour tous les sujets du groupe d'analyse de la maîtrise du cycle menstruel. On a observé plus souvent des microrragies que des métrorragies.

Le tableau 7 résume les données sur la durée des saignements de retrait qui comprennent les saignements de retrait précoces et les saignements de retrait prolongés, le cas échéant, par cycle et par groupe de traitement. Dans l'ensemble, la durée moyenne des saignements de retrait, définis comme étant « tout épisode de saignements ou de microrragies qui commence pendant la phase active sans hormone ou qui se poursuit pendant cette dernière », était de 5,1 jours pour le groupe recevant LINESSA et de 4,8 jours pour le groupe recevant la combinaison triphasique noréthindrone/éthinyloestradiol.

**Tableau 6 : Incidence, par cycle et par groupe de traitement, des saignements intermenstruels (SIM), des saignements de retrait précoces (SRP) et de l'absence de saignements de retrait (ASR)**

Total		SIM		SRP		ASR	
Cycle	N <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	%	n <sup>b</sup>	%	n <sup>b</sup>	%
LINESSA							
1	2 475	333	13,5	184	7,4	82	3,3
2	2 401	275	11,5	156	6,2	70	2,9
3	2 319	258	11,1	127	5,5	56	2,4
4	2 257	210	9,3	108	4,8	52	2,3
5	2 216	209	9,4	108	4,9	70	3,2
6	2 093	234	11,2	108	5,2	67	3,2
Total	13 761	1 519	11	785	5,7	317	2,9
Noréthindrone/éthinyloestradiol triphasique							
1	2 525	567	22,5	210	8,3	133	5,3
2	2 450	397	16,2	183	7,5	121	4,9
3	2 358	361	15,3	149	6,4	127	5,4
4	2 291	277	12,1	127	5,5	110	4,8
5	2 228	253	11,4	103	4,6	114	5,1
6	2 114	303	14,3	128	6,1	113	5,3
Total	13 966	2 158	15,5	900	6,4	718	5,1

<sup>a</sup> Nombre de sujets présentant un cycle valide

<sup>b</sup> Nombre de sujets signalant l'événement en question au cours de chaque cycle

Remarques : On définit l'absence de saignements de retrait comme étant un épisode sans saignement ou microrragie au cours de l'intervalle sans traitement actif. On définit les saignements de retrait précoces (SRP) comme étant la portion des saignements de retrait se produisant avant l'intervalle sans traitement actif.

On définit un saignement intermenstruel (SIM) comme étant un saignement ou une microrragie qui survient pendant la période de traitement actif et qui ne constitue pas un saignement de retrait précoce ou prolongé. Les SIM consistent en des métrorragies et des microrragies.

**Tableau 7 : Durée des saignements de retrait, par groupe de traitement et par cycle**

<b>Total</b>			
n	Moyenne	É.-T.	Médiane
LINESSA			
2 393	5,4	2,8	5
2 331	5,2	2,3	5
2 263	5,2	2,2	5
2 205	5,1	2,1	5
2 146	5,1	2	5
2 026	4,4	2	4
13 364	5,1	2,3	5
Noréthindrone/éthinyloestradiol			
2 392	5,1	2,4	5
2 329	4,9	2	5
2 231	4,9	2	5
2 181	4,8	1,8	5
2 114	4,7	1,8	5
2 001	4,6	1,7	5
13 248	4,8	2	5

Les résultats indiquent que LINESSA offre généralement une excellente maîtrise des cycles ce qui se traduit par un très petit nombre d'abandons du traitement en raison de saignements irréguliers ou d'absence de saignement de retrait. Ces résultats sont très semblables à ceux d'autres contraceptifs oraux.

Se fondant sur ces résultats, LINESSA a entraîné une maîtrise du cycle comparable à une autre préparation triphasique au schéma posologique 7/7/7 (noréthindrone/éthinyloestradiol).

### **Tolérance**

Des 2 768 participantes recevant LINESSA dans le cadre des deux études pivots, 124 (4,4 %) ont mis fin à leur participation à l'étude à cause d'effets indésirables liés à la prise du médicament et 161 (5,8 %) ont mis fin à leur participation à cause d'effets indésirables quels qu'ils soient.

Dans la classification selon le système, l'appareil ou l'organe, les troubles du système reproducteur féminin sont le type d'événements indésirables évoqués le plus fréquemment comme raison d'abandon de l'étude (1,8 %).

**Tableau 8 : Évaluation générale des événements indésirables, par période de traitement et groupe de traitement – Études cliniques pivots (tous les groupes de sujets traités)**

	LINESSA (n = 2 768)		Net/EE (n = 2 784)	
	n	%	n	%
Événements indésirables qui se sont produits avant l'administration du médicament de l'étude				
Total des groupes de sujets traités	2 768	100,1	2 784	100,0
Sujets présentant un événement indésirable	126	4,6	105	3,8
Sujets présentant un événement indésirable grave	4	0,1	2	0,1
Sujets présentant un événement indésirable entraînant l'arrêt de sa participation à l'étude	0	0,0	0	0,0
Sujets présentant un événement indésirable <sup>a</sup> lié au médicament	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
Sujets présentant un événement indésirable très grave	17	0,6	13	0,5
Événements indésirables survenus pendant la période de traitement				
Total des groupes de sujets traités	2 768	100,0	2 784	100,0
Sujets présentant un événement indésirable	1 891	68,3	1 830	65,7
Sujets présentant un événement indésirable grave	32	1,2	34	1,2
Sujets présentant un événement indésirable entraînant l'arrêt de sa participation à l'étude	159	5,7	150	5,4
Sujets présentant un événement indésirable <sup>a</sup> lié au médicament	936	33,8	903	32,4
Sujets présentant un événement indésirable très grave	329	11,9	302	10,8
Événements indésirables survenus au cours de la période suivant le traitement				
Total des groupes de sujets traités	2 768	100,0	2 784	100,0
Sujets présentant un événement indésirable	353	12,8	322	11,6
Sujets présentant un événement indésirable grave	3	0,1	10	0,4
Sujets présentant un événement indésirable entraînant l'arrêt de sa participation à l'étude	2	0,1	0	0,0
Sujets présentant un événement indésirable <sup>a</sup> lié au médicament	56	2,0	38	1,4
Sujets présentant un événement indésirable très grave	38	1,4	39	1,4

<sup>a</sup>Les événements indésirables classés comme étant liés au médicament ont été jugés comme ayant un lien possible, probable ou certain.

L'incidence de l'abandon de l'étude à cause de saignements intermenstruels était de 0,8 % avec LINESSA et de 0,7 % avec la combinaison noréthindrone/éthinyloestradiol (Net/EE).

### Signes vitaux et gain pondéral

Au cours des deux essais cliniques contrôlés, la tension artérielle systolique et diastolique moyenne est demeurée relativement stable; il n'y a eu aucune différence cliniquement significative à aucun moment, entre les résultats obtenus avec LINESSA et ceux obtenus avec la combinaison Net/EE. La survenue d'une fréquence élevée du pouls et d'une faible fréquence

respiratoire cliniquement significatives était négligeable dans les deux groupes de traitement. On a observé de faibles changements quant au poids corporel et à l'indice de masse corporelle au cours des études cliniques contrôlées. Les variations moyennes du poids corporel se situaient entre une perte moyenne de 0,1 kg et un gain moyen de 0,4 kg dans le groupe recevant LINESSA, alors que dans le groupe Net/EE, variations moyennes du poids corporel se situaient entre une perte moyenne de 0,2 kg et un gain moyen de 0,4 kg. Une prise de poids a été signalée par 2,3 % des sujets du groupe LINESSA et par 1,8 % des sujets du groupe Net/EE. Il y a eu une faible réduction de l'indice de masse corporelle entre le début de l'étude et la dernière prise de mesures chez les sujets du groupe LINESSA (-0,1 kg/m<sup>2</sup>) et aucune variation n'a été enregistrée chez les sujets du groupe Net/EE.

Il a été rapporté qu'un total de 20 sujets (0,7 %) traités au moyen de LINESSA et de 10 sujets (0,4 %) ayant reçu la combinaison Net/EE a présenté une hypertension faible à modérée, alors qu'un sujet du groupe LINESSA a présenté une hypertension grave. Huit sujets (0,8 %) du groupe LINESSA et un sujet (< 0,10 %) du groupe Net/EE ont mis fin à leur participation à l'étude en raison de l'hypertension qui a été jugée par l'investigateur comme étant liée au médicament. Ces valeurs devraient être considérées en tenant compte du fait que l'hypertension faible à modérée constitue une atteinte courante, sa prévalence étant de 7 à 13 % chez les femmes âgées de 20 à 44 ans, et de 20 à 50 % chez les femmes âgées de 30 à 65 ans.

### **Métabolisme des lipides**

L'analyse des taux de lipides tenait compte de données provenant de 2 026 sujets recevant LINESSA. Les variations observées dans les taux de cholestérol total et de triglycérides se maintenaient en grande partie dans les limites de la normale. Les résultats obtenus après six cycles d'exposition ont révélé des augmentations moyennes cliniquement significatives des taux de triglycérides chez les sujets recevant LINESSA (29,5 %) par rapport aux sujets recevant la combinaison Net/EE (25,0 %). La différence moyenne pondérée entre LINESSA et la combinaison Net/EE était de 5,37 mg/dL, ce qui représentait environ 5 % des valeurs de départ des taux plasmatiques de triglycérides ou 3 % des valeurs normales. Des augmentations possiblement significatives sur le plan clinique du taux de cholestérol et des triglycérides ont été observées chez 0,3 % et 0,2 %, respectivement, des sujets traités au moyen de LINESSA ainsi que chez 0,2 % et 0 %, respectivement, des sujets recevant la combinaison Net/EE.

D'autres paramètres métaboliques ont été faiblement touchés (c.-à-d., le métabolisme des glucides).

### **Résultats des analyses de laboratoire**

La classe des contraceptifs oraux est associée à la diminution de la tolérance au glucose (chez les femmes pré-diabétiques et diabétiques).

Les données réunies de deux études cliniques contrôlées (plus de 2 000 femmes, 6 cycles) de même que les résultats de deux études cliniques pharmacologiques plus modestes indiquent que LINESSA n'a entraîné aucun effet indésirable sur la glycémie à jeun.

En outre, on n'a observé aucun effet indésirable associé à LINESSA quant aux paramètres hépatiques ou rénaux, aux indices des érythrocytes et des leucocytes ou aux analyse d'urine, et ce, ni dans les deux études cliniques contrôlées, ni dans les études cliniques pharmacologiques et

de Phase II plus modestes. L'incidence des événements indésirables liés aux anomalies de ces substances à analyser au cours des deux importants essais étaient, en général, faibles et similaires dans les deux groupes de traitement. Les données obtenues dans le cadre d'autres études soutiennent ces conclusions.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### 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 l'étonogestrel, métabolite biologiquement actif du désogestrel, est un progestatif hautement sélectif (voir le tableau 9), n'ayant pas d'effet œstrogénique et n'exerçant qu'une androgénicité résiduelle.

**Tableau 9 : COMPARAISON DE L’AFFINITÉ RELATIVE DU DÉSOGESTREL, DE L’ÉTONOGESTREL ET DE LA PROGESTÉRONE POUR LES RÉCEPTEURS DE LA PROGESTÉRONE DANS LE CYTOSOL UTÉRIN\***

	MYOMÈTRE (LAPIN)	MYOMÈTRE (HUMAIN)
désogestrel	5	2
étonogestrel	111	113
progestérone	32	18

\*Les affinités ont été établies à 4 C, en utilisant le standard de référence 16 $\alpha$ -éthyle-21-hydroxy-9-nor-pregn-4-ene-3,20-dione.

Le désogestrel et ses métabolites, autres que l'étonogestrel et le 3-céto-5 $\alpha$ -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 de l'étonogestrel et du 3-céto-5 $\alpha$ -H-désogestrel est d'environ 1/10 de celle de la 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone, suggérant une faible activité androgénique. L'affinité de l'étonogestrel 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) de l'étonogestrel dans les cellules MCF-7 intactes est plus élevé que celui des autres progestogènes entrant dans la composition des contraceptifs.

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 $\alpha$ -méthyl-testostérone, si on utilise le test de Herschberger.

### Pharmacologie chez l'humain

Après une administration orale de désogestrel, on peut observer les principaux effets anti-gonadotrophiques et progestatifs du produit, notamment la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique, la transformation à l'état sécrétoire de l'endomètre sensibilisé par des

œstrogènes, l'altération du taux de pénétration du sperme et la modification de la glaire cervicale (filance).

## **TOXICOLOGIE**

### ***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'éthinylestradiol 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  $6 \times 10^5$  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'éthinylestradiol, 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 au cours des études effectuées 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, indiquant 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'éthinylestradiol à des souris, à des rats, à des chiens et à des singes entraînait des effets indésirables réversibles ou non dans l'organisme et si elle provoquait l'apparition de néoplasies bénignes ou malignes. Le désogestrel et l'éthinylestradiol 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, rats et chiens étaient de 2 fois, 20 fois et 200 fois supérieures à la dose prévue chez l'humain. Dans les études de courte durée, la durée du traitement est de 26 ou 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 10 : Études de toxicité avec doses multiples**

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

\*DSG = désogestrel      EE = éthinylestradiol

L'étude de 52 semaines combinant le désogestrel et l'éthinylestradiol chez le rat n'a révélé aucun effet direct sur la mortalité, associé au traitement. 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. Le gain de poids et/ou la diminution de la consommation d'aliments étaient présents dans les deux sexes, chez les animaux qui recevaient la dose intermédiaire ou la dose la plus élevée. Une altération du temps de céphaline activée, de l'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 télangiectasies sinusoïdales; 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 l'incidence de néoplasies mammaires bénignes chez tous les groupes d'animaux traités.

Dans l'étude de 52 semaines chez les chiens, le désogestrel et l'éthinylestradiol 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 épaisissement 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 augmenté 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 composés. 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 utilisé des doses de désogestrel et d'éthinylestradiol 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 hormono-sensibles.

Chez les rats, en l'absence d'éthinylestradiol 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 il n'y avait pas de follicules matures, ni 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, chez un chien qui recevait une faible dose, chez un autre qui recevait une dose intermédiaire et chez quatre des chiens qui recevaient la dose élevée. Ces nodules ont disparus 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 + éthinylestradiol 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 + éthinylestradiol. Les autres changements cliniques, clinicopathologiques et histopathologiques observés étaient attribuables aux effets hormonaux du désogestrel seul ou du désogestrel en association à l'éthinylestradiol.

Dans l'étude de deux ans chez le chien, le désogestrel et l'éthinylestradiol 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, incidence 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 ductale chez un de ceux qui recevaient la dose faible. Aucun effet tumorigénique n'a été observé.

L'étude de deux ans avec le désogestrel + l'éthinylestradiol 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 mois) et le rat (2 ans), avec respectivement, le désogestrel + l'éthinylestradiol et le désogestrel seul. Le traitement associant le désogestrel + l'éthinylestradiol chez la souris a entraîné un taux de mortalité plus élevé dû principalement à une incidence 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 le désogestrel + l'éthinylestradiol 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 éthinylestradiol.

Le désogestrel administré seul chez le rat n'a pas augmenté le taux de mortalité et pourrait même l'avoir abaissé légèrement. L'incidence 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'éthinylestradiol où les écarts observés avaient été considérés comme attribuables à la composante éthinylestradiol.

Des études de trois ans ont été menées chez des chiens beagle et des singes Rhésus ayant reçu l'association désogestrel + éthinylestradiol. Au cours de l'étude, des singes ont été euthanasiés après un et deux ans et des chiens après deux ans. Aucune réaction tumorigénique 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 toxicité sur la reproduction**

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'éthinylestradiol. 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 + éthinylestradiol 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'éthinylestradiol 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 F<sub>0</sub>, 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 suite à l'administration du désogestrel + d'éthinylestradiol à des doses entraînant une infertilité complète, partielle ou nulle a été menée chez les rats. L'administration quotidienne, ininterrompue, avant et pendant la gestation, de désogestrel + éthinylestradiol, à des doses inférieures à la dose contraceptive, a réduit le nombre de rats mais n'a pas affecté la qualité de la progéniture F<sub>1</sub>.

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 + éthinylestradiol.

L'association désogestrel + éthinylestradiol 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 14<sup>e</sup> et le 20<sup>e</sup> 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'éthinylestradiol. Le traitement associant le désogestrel + l'éthinylestradiol 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 F<sub>1</sub> 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 F<sub>1</sub> était comparable à celle des sujets témoins appartenant à cette génération.

### **Études de mutagénicité**

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

## RÉFÉRENCES

1. Adams HP, Biller J. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1996. p. 1014-9.
2. Asherson RA, Cervera R, Font J. Multiorgan thrombotic disorders in systemic lupus erythematosus: a common link? *Lupus* 1992;1:199-203.
3. Back DJ, Grimmer SFM, Shenoy N, Orme ML'E. Plasma concentrations of 3-keto-DSG after oral administration of DSG and intravenous administration of 3-keto-DSG. *Contraception* 1987;35:619-26.
4. Barditch-Crovo P, Trapnell CB, Ete E, Zacur HA, Coresh J, Rocco LE, et al. The effects of rifampin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65(4):428-38.
5. Bergink EW, Kloosterboer HJ, Lund L, Nummi S. "Effects of levonorgestrel and desogestrel in low-dose oral contraceptive combinations on serum lipids, apolipoproteins a-1 and b and glycosylated proteins". *Contraception* 1984;30:61-72.
6. Bergink W, Assendorp R, Kloosterboer L. Serum pharmacokinetics of orally administered desogestrel and binding of contraceptive progestogens to sex hormone-binding globulin. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:2132-7.
7. Binkley KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(3):546-50.
8. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114(4):294-8.
9. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1994;140(3):268-78.
10. Burkman R.T. Lipid metabolism effects with desogestrel-containing oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1033-40.
11. Carlone JP, Keen PD. Oral contraceptive use in women with chronic medical conditions. *Nurse Pract* 1989;14(9):9-10, 12-13, 16.
12. Cullberg G, Dovre PA, Lindstedt G, Steffensen K. "On the use of plasma proteins as indicators of the metabolic effects of combined oral contraceptives". *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982;(Suppl 111):47-54.
13. Cullberg G, Samsioe GA, Andersen RF, et coll. "Two oral contraceptives, efficacy, serum proteins, and lipid metabolism. A comparative multicentre study on a triphasic and a fixed dose combination". *Contraception* 1982;26:229-43.

14. EMEA. CPMP Public assessment report: combined oral contraceptives and venous thromboembolism. London: EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP); 2001 Sep 28. Report No.: EMEA/CPMP/2201/01/en Final.
15. Galimberti D. Chorea induced by the use of oral contraceptives. Report of a case and review of the literature. *Ital J Neurol Sci* 1987;8(4):383-6.
16. Gaspard UJ, Romus MA, Gillain D, Duvivier J, Demey-Ponsart E, Franchimont P. "Plasma hormone levels in women receiving new oral contraceptives containing ethinyl estradiol plus levonorgestrel or desogestrel". *Contraception* 1983;27:577-90.
17. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37(5):668-73.
18. Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B, Anyaoku V, Devenport M, Wynn V. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *New Eng J Med* 323:1375-1381, 1990.
19. Gross U, Honcamp M, Daume E, Frank M, Dusterberg B, Doss MO. Hormonal oral contraceptives, urinary porphyrin excretion and porphyrias. *Horm Metab Res* 1995;27(8):379-83.
20. Heikkila M, Haukkamaa M, Luukkainen T. Levonorgestrel in milk and plasma of breast-feeding women with a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1982;25(1):41-9.
21. Jung-Hoffmann C, Heidt F, Kuhl H. "Effect of two oral contraceptives containing 30 mcg ethinylestradiol and 75 mcg gestodene or 150 mcg desogestrel upon various hormonal parameters". *Contraception* 1988;38:593-603.
22. Kaunitz AM. Efficacy, cycle control, and safety of two triphasic oral contraceptives: LINESSA<sup>®</sup> (desogestrel/ethinyl estradiol) and Ortho-Novum<sup>®</sup> 7/77 (Norethindrone/ethinyl estradiol). A randomized clinical trial. *Contraception* 2000; 61: 295-302.
23. Kloosterboer HJ, Vonk-Noordegraff CA, Turpijn EW. Selectivity in progesterone and androgen receptor binding of progestagens used in oral contraceptives. *Contraception* 1988;38:325-32. 12.
24. Kloosterboer HJ, Wayjen RGA van, Ende A van den. "Comparative effects of monophasic desogestrel plus ethinylestradiol and triphasic levonorgestrel plus ethinylestradiol on lipid metabolism". *Contraception* 1986;34:135-44.
25. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sickle cell disease. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 243-6.
26. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sydenham's chorea. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 415-9.
27. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Herpes gestationis. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 367-70.

28. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Otosclerosis. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 387-91.
29. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Hemolytic uremic syndrome. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 211-8.
30. Koenigs KP, McPhedran P, Spiro HM. Thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1987;9(6):627-31.
31. Krauss GL, Brandt J, Campbell M, Plate C, Summerfield M. Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians. *Neurology* 1996;46:1534-39.
32. Kuhl H, Gahn G, Romberg G, Althoff PH, Taubert HD. "A randomized cross-over comparison of two low-dose oral contraceptives upon hormonal and metabolic serum parameters; II. Effects upon thyroid function, gastrin, STH and glucose tolerance". *Contraception* 1985;32:97-107.
33. Kuhl H, Jung-Hoffman C, Heidt F. Serum levels of 3-keto-DSG and SHBG during 12 cycles of treatment with 30 mcg ethinyl estradiol and 150 mcg DSG. *Contraception* 1988;38:381-90.
34. Kwaan HC, Ganguly P. Introduction: thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997;34(2):81-9.
35. Levrier M, Degrelle H, Bestaux Y, Bourry-Moreno M, Brun JP, Saily F. "Efficacité sur l'acné des contraceptifs oraux; à propos d'une étude comparative varnoline versus diane chez 69 femmes acnéiques". *Rev Fr Gynecol Obstet* 1988;83:573-6.
36. Logan RF, Kay CR. Oral contraception, smoking and inflammatory bowel disease--findings in the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. *Int J Epidemiol* 1989;18(1):105-7.
37. Mall-Haefeli M, Werner-Zodrow I, Huber PR, Darragh A, Lambe R. "Effect of various combined oral contraceptives on sex steroids, gonadotropins and SHBG". *Ir Med J* 1983;76:266-72.
38. Mattson L, Cullberg G. "Clinical and metabolic effects of Marvelon; Scandinavian experience". *Br J Fam Plann* 1984;10(Suppl):43-7.
39. Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, Hutman HW, McDonough M, Lamson M, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(5):471-7.
40. Morgan JK. Herpes gestationis influenced by an oral contraceptive. *Br J Dermatol* 1968;80(7):456-8.
41. Nahmanovici C, Brux J de, Audebert A, Berdah J, Mayer M, Bouchard P. "Étude de la maturation de l'endomètre sous l'influence d'un estro- progestatif contenant 30 mcg d'EE

- et 150 mcg de désogestrel; intérêt de la biopsie de l'endomètre pour évaluer l'efficacité d'un estro-progestatif". *Contracept Fertil Sex* 1988;16:305-8.
42. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161(20):2417-29.
  43. Nilsson S, Nygren KG, Johansson ED. Ethinyl estradiol in human milk and plasma after oral administration. *Contraception* 1978;17(2):131-9.
  44. Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH, et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(2):111-6.
  45. Petri M, Robinson C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(5):797-803.
  46. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray R, Hsu J-P, Vessey MP. General summary of findings; general conclusions; implications. In: *The Walnut Creek Contraceptive Drug Study: a prospective study of the side effects of oral contraceptives. Volume III: An interim report: a comparison of disease occurrence leading to hospitalization or death in users and nonusers of oral contraceptives.* NIH Publication No. 81-564. Bethesda (MD): US Department of Health, Education, and Welfare, Center for Population Research; 1981. p. 211-38.
  47. Rekers H, "Multicenter trial of a monophasic oral contraceptive containing ethinyl estradiol and desogestrel". *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67:171-4.
  48. Rekers H, Kloosterboer HJ. "The new generation of monophasic oral contraceptives" Keller PJ, Sirtori C, Eds. *Contraception into the Next Decade; A Preview to the Year 2000.* Carnforth: Parthenon, 1988:13-23.
  49. Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs: clinical considerations. *Clin Pharmacokinet* 1996;31(6):470-93.
  50. Saano V, Glue P, Banfield CR, Reidenberg P, Colucci RD, Meehan JW, et al. Effects of felbamate on the pharmacokinetics of a low-dose combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58(5):523-31.
  51. Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and post partum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Curr Opin Nephrol Hypertension* 1994;3:436-45.
  52. Skouby, S.O. Consensus development meeting: Metabolic aspects of oral contraceptives of relevance for cardiovascular diseases. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1990; 162 (5) 1335-1337.
  53. Stewart CL, Tina LU. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Rev* 1993;14(6):218-24.
  54. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of oral contraceptive use on reoperation following surgery for Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992;37(9):1377-82.

55. Tuimala R, Saranen M, Alapiessa U. "A clinical comparison in Finland of two oral contraceptives containing 0.150 mg desogestrel in combination with 0.020 mg or 0.030 mg ethinylestradiol". *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;(Suppl 144):7-12.
56. Vange N van der, Blankenstein MA, Haspels AA. "Effects of seven low dose combined oral contraceptives on sex hormone binding globulin (SHBG), corticosteroid binding globulin (CBG), total and free testosterone". Vange N van der, Ed. *Seven Low Dose Oral Contraceptives and Their Influence on Metabolic Pathways and Ovarian Activity*. Utrecht: University of Utrecht, 1986:31-40.
57. Vessey M, Jewell D, Smith A, Yeates D, McPherson K. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292(6528):1101-3.
58. WHO. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. Geneva: World Health Organization, Reproductive Health and Research; 2004: 1-176.
59. Wiseman A, Bowie J, Cogswell D et al. "Marvelon; clinical experience in the UK". *Br J Fam Plann* 1984;10(Suppl):38-42.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**PrLINESSA® 21 et PrLINESSA® 28**

(comprimés de désogestrel et d'éthinylestradiol, USP)

*Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée par suite de l'approbation pour la vente au Canada de LINESSA® et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet de LINESSA®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

LINESSA® est utilisé pour prévenir la grossesse.

**Les effets de ce médicament :**

LINESSA est un contraceptif hormonal combiné en raison du fait qu'il contient deux hormones sexuelles féminines (désogestrel et éthinylestradiol). Il est présenté sous forme de comprimé; c'est donc une pilule anticonceptionnelle ou un contraceptif oral. Il s'est révélé très efficace pour prévenir la grossesse lorsqu'il est utilisé conformément aux directives du médecin. Une grossesse comporte toujours plus de risques que la prise de pilules anticonceptionnelles, sauf chez les fumeuses de plus de 35 ans.

Les contraceptifs hormonaux combinés agissent de deux façons :

- ils inhibent 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 au niveau de l'utérus.

**Effacité des pilules anticonceptionnelles**

L'efficacité des pilules anticonceptionnelles combinées dans la prévention de la grossesse est de plus de 99 pour cent si :

- la pilule est PRISE CONFORMÉMENT AUX DIRECTIVES DU MÉDECIN, et
- elle contient 20 microgrammes ou plus d'œstrogènes.

Un taux d'efficacité de 99 pour cent veut dire que si 100 femmes prenaient des pilules anticonceptionnelles pendant un an, une femme deviendrait enceinte.

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

**Autres moyens de prévenir la grossesse**

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

Le tableau ci-dessous donne les taux de grossesse observés pour diverses méthodes de contraception ainsi que l'absence de méthode de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes au cours d'une période d'un an.

**Nombre de grossesses pour 100 femmes par année :**

Pilule combinée	moins de 1 à 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 gel spermicide	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique	2 à 20
Aucune contraception	60 à 85

Les taux de grossesse varient grandement parce que toutes les femmes n'utilisent pas les diverses méthodes avec autant de soin ni de régularité (cette observation ne s'applique pas aux DIU, qui sont implantés dans l'utérus). Les femmes qui sont régulières dans leur utilisation des contraceptifs peuvent s'attendre à des taux de grossesse se situant vers la limite inférieure, tandis que les autres auront des taux se situant vers le milieu de l'intervalle.

L'utilisation efficace de méthodes de contraception autres que les pilules anticonceptionnelles et les DIU exige plus d'effort que la prise d'un seul comprimé tous les jours. De nombreux couples utilisent toutefois ces autres méthodes avec succès.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Les contraceptifs hormonaux combinés ne conviennent pas à toutes les femmes. Chez un petit nombre de femmes, des effets secondaires graves peuvent survenir. Votre médecin peut vous conseiller si vous souffrez d'un trouble quelconque qui vous exposerait à un risque. La pilule

anticonceptionnelle doit toujours être prise sous surveillance médicale.

**Vous ne devez pas prendre LINESSA** si vous présentez ou avez déjà présenté un des troubles suivants :

- caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs ou thrombophlébite (inflammation des veines due à la formation de caillots de sang dans les veines)
- accident vasculaire cérébral (AVC), crise cardiaque ou maladie coronarienne (p. ex. angine de poitrine), ou trouble qui pourrait être un signe avant-coureur d'AVC (comme un accident ischémique transitoire ou un léger AVC réversible)
- maladie des valvules cardiaques accompagnée de complications
- hypertension grave
- diabète accompagné de complications
- anomalies connues du système de coagulation sanguine qui accroissent le risque de formation de caillots de sang
- taux très élevé de cholestérol ou de triglycérides dans le sang
- tabagisme important (> 15 cigarettes par jour) et âge > 35 ans
- migraines
- chirurgie majeure prévue
- nécessité de garder le lit pendant une longue période
- jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau), maladie du foie ou tumeur au foie
- cancer du sein ou de l'utérus ou autre cancer oestrogénodépendant connu ou soupçonné
- saignement vaginal inhabituel et inexplicable
- perte de la vue causée par une maladie des vaisseaux sanguins des yeux
- vous êtes enceinte ou croyez l'être
- pancréatite (inflammation du pancréas) associée à des taux élevés de matières grasses dans le sang
- allergie (hypersensibilité) à l'éthinylestradiol, au désogestrel ou à l'un des autres ingrédients de LINESSA (voir **Les ingrédients médicinaux** et **Les ingrédients non médicinaux**).

#### **Les ingrédients médicinaux**

désogestrel et éthinylestradiol

#### **Les ingrédients non médicinaux importants**

Les ingrédients inactifs comprennent : vitamine E, amidon, acide stéarique, lactose monohydraté, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane et talc. Les comprimés jaunes et orange contiennent aussi de l'oxyde de fer jaune. Les comprimés orange et rouges contiennent aussi de l'oxyde de fer rouge.

LINESSA 28 renferme également 7 comprimés verts contenant les ingrédients inactifs suivants : lactose monohydraté, amidon de maïs, stéarate de magnésium,

bleu FD&C n° 2 sur substrat d'aluminium, oxyde de fer jaune, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane et talc.

#### **La présentation :**

LINESSA est offert en format compatible avec un cycle de traitement de 21 ou de 28 jours.

LINESSA 21 (cycle de traitement de 21 jours) : Chaque sachet contient un distributeur thermoformé contenant 21 comprimés de forme ronde pour administration par voie orale. Les 21 comprimés sont regroupés en fonction de trois différentes phases posologiques :

- sept (7) comprimés jaune pâle contenant 0,100 mg de désogestrel et 0,025 mg d'éthinylestradiol,
- sept (7) comprimés orange contenant 0,125 mg de désogestrel et 0,025 mg d'éthinylestradiol et
- sept (7) comprimés rouges contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,025 mg d'éthinylestradiol.

LINESSA 28 (cycle de traitement de 28 jours) : chaque sachet contient un distributeur thermoformé contenant 28 comprimés de forme ronde pour administration par voie orale. Le distributeur contient les comprimés correspondant aux mêmes trois phases posologiques que ceux du distributeur de 21 jours et sept (7) comprimés verts additionnels ne contenant aucun ingrédient actif.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **Mises en garde et précautions graves**

La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux de plus de 35 ans. Les femmes ne devraient pas fumer.

Les contraceptifs hormonaux combinés **NE CONFÈRENT AUCUNE PROTECTION** contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris le VIH/sida. Pour la protection contre les IST, on recommande l'utilisation de condoms en latex ou en polyuréthane **EN MÊME TEMPS que les contraceptifs oraux**.

#### **AVANT d'utiliser LINESSA, consultez votre médecin ou un pharmacien dans les cas suivants :**

- vous êtes fumeuse
- vous avez un excès de poids
- vous avez déjà eu une maladie des seins (p. ex. bosses dans les seins) ou avez des antécédents familiaux de cancer du sein
- vous êtes atteinte d'hypertension
- vous avez un taux de cholestérol élevé

- vous êtes atteinte de diabète
- vous avez une maladie du cœur ou des reins
- vous avez des antécédents de convulsions/d'épilepsie
- vous avez des antécédents de dépression
- vous avez des antécédents de maladie du foie ou de jaunisse
- vous portez des verres de contact
- vous avez des fibromes utérins (tumeurs bénignes de l'utérus)
- vous êtes peut-être enceinte ou vous allaitez
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé
- vous souffrez d'une maladie inflammatoire de l'intestin telle que la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse
- vous souffrez du syndrome hémolytique et urémique
- vous êtes drépanocytaire
- vous avez des problèmes des valvules cardiaques et(ou) un rythme cardiaque irrégulier
- on vous a dit que vous souffrez d'un trouble appelé œdème angioneurotique héréditaire ou avez déjà présenté une enflure de parties du corps comme les mains, les pieds, le visage ou les voies respiratoires

Si vous avez des antécédents familiaux de caillot de sang, de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral, vous devez le dire à votre médecin.

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

Si vous devez subir des épreuves de laboratoire, vous devez le dire à votre médecin, car les contraceptifs hormonaux peuvent modifier les résultats de certaines épreuves sanguines.

Si vous devez subir une chirurgie **MAJEURE**, vous devez aussi en aviser votre médecin. Il vous dira de cesser de prendre LINESSA quatre semaines avant la chirurgie et de ne pas prendre LINESSA pendant un certain temps après la chirurgie ou pendant la période où vous devrez garder le lit.

LINESSA ne doit être pris que sous la surveillance d'un médecin et un suivi régulier s'impose pour que les effets secondaires qui y sont associés puissent être identifiés. Au cours des consultations, le médecin pourrait prendre votre pression sanguine et vous faire un examen des seins et un examen gynécologique, y compris un test Pap. Consultez votre médecin dans les trois mois suivant l'examen initial et, par la suite, au moins une fois par année. Ne prenez LINESSA que sur l'avis de votre médecin et suivez attentivement toutes ses directives. Il est important que vous preniez la pilule anticonceptionnelle tel que prescrit, sans quoi vous pourriez devenir enceinte.

**Si votre médecin et vous décidez que, dans votre cas, les avantages de LINESSA l'emportent sur les risques liés à son utilisation, vous devez tenir compte de ce qui suit.**

## **RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DE CONTRACEPTIFS HORMONAUX COMBINÉS**

### **1. Troubles circulatoires (y compris caillots de sang dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)**

La formation de caillots de sang est l'effet secondaire grave le plus courant des pilules anticonceptionnelles. Le risque de formation de caillots de sang est particulièrement élevé au cours de la première année de la prise d'un contraceptif hormonal. Des caillots peuvent se former dans de nombreuses régions du corps.

Soyez vigilantes et téléphonez sans tarder à votre médecin si un des signes et symptômes ci-dessous d'effets indésirables graves survient.

- Douleur vive à la poitrine, toux avec expectoration de sang ou essoufflement soudain, symptômes pouvant témoigner de la présence d'un caillot de sang dans un poumon.
- Douleur et(ou) enflure d'un mollet, symptômes pouvant témoigner de la présence d'un caillot de sang dans une jambe.
- Douleur thoracique constrictive ou sensation d'oppression, symptômes pouvant témoigner d'une crise cardiaque.
- Mal de tête grave soudain ou qui s'aggrave, vomissements, étourdissements ou évanouissement, troubles de la vue ou de la parole ou faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe, symptômes pouvant témoigner d'un accident vasculaire cérébral.
- perte partielle ou totale soudaine de la vue, symptôme pouvant témoigner d'un caillot de sang dans un œil.

Tous les troubles ci-dessus peuvent être mortels ou invalidants. Il arrive aussi dans de rares cas qu'un caillot se forme dans un vaisseau sanguin de l'œil, entraînant la cécité ou une diminution de l'acuité visuelle, ou dans un vaisseau sanguin qui alimente un bras ou une jambe, entraînant une atteinte au membre ou une perte de son usage.

L'incidence de la formation de caillots de sang est plus élevée chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal. Le risque de caillot semble augmenter lorsque la dose d'œstrogènes utilisée est plus élevée. **Il est donc important de prendre la plus faible dose d'œstrogènes possible.**

### **2. Cancer du sein**

Les plus importants facteurs de risque de cancer du sein sont le vieillissement et les antécédents familiaux

marqués de cancer du sein (mère ou sœur). Les autres facteurs de risque établis comprennent l'obésité, le fait de n'avoir pas eu d'enfant et une première grossesse à un âge avancé.

Certaines femmes qui prennent une pilule anticonceptionnelle risquent davantage de présenter un cancer du sein avant la ménopause, laquelle survient vers l'âge de 50 ans. Cela peut être le cas des femmes qui prennent la pilule anticonceptionnelle depuis longtemps (plus de huit ans) ou qui ont commencé tôt à prendre la pilule anticonceptionnelle. Chez certaines femmes, la pilule anticonceptionnelle peut accélérer la progression d'un cancer du sein existant non diagnostiqué. Quand il est diagnostiqué tôt, cependant, l'effet du cancer du sein sur l'espérance de vie de la femme peut être réduit. Les risques liés à la prise de pilules anticonceptionnelles semblent toutefois faibles; un examen annuel des seins est recommandé pour toutes les femmes.

INFORMEZ-VOUS AUPRÈS DE VOTRE MÉDECIN POUR DES CONSEILS ET DES INSTRUCTIONS SUR L'AUTO-EXAMEN RÉGULIER DES SEINS.

### 3. Cancer du col de l'utérus

Certaines études font état d'une augmentation de la fréquence du cancer du col de l'utérus chez les femmes qui prennent un contraceptif hormonal, bien que cela ait pu être attribuable à des facteurs autres que la prise d'un contraceptif oral. Cependant, il existe un nombre insuffisant de données à ce sujet pour exclure la possibilité que les contraceptifs oraux puissent causer ce type de cancer.

On pense que le plus important facteur de risque de cancer du col de l'utérus serait une infection chronique au virus du papillome humain (VPH). Chez les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux combinés (COC) pendant longtemps, le risque de cancer du col de l'utérus est légèrement plus élevé. Ce résultat pourrait ne pas être attribuable à la pilule elle-même, mais à certains comportements sexuels et à d'autres facteurs.

### 4. Tumeurs au foie

La prise à court et à long terme de pilules anticonceptionnelles a aussi été associée à la croissance de tumeurs du foie et de lésions hépatiques (p. ex. hépatite, anomalie de la fonction hépatique). Ces lésions et tumeurs sont **extrêmement** rares.

Communiquez sans tarder avec votre médecin en cas de nausées, de vomissements, de douleur abdominale intense ou de masse abdominale.

### 5. Affection de la vésicule biliaire

Les utilisatrices de contraceptifs hormonaux courent un plus grand risque d'avoir une affection de la vésicule biliaire nécessitant une chirurgie au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après quatre ou cinq années d'utilisation.

### 6. Utilisation pendant la grossesse

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre de pilules anticonceptionnelles. Les pilules n'empêcheront pas la grossesse de suivre son cours. Rien ne donne toutefois à penser que la pilule anticonceptionnelle puisse porter atteinte au fœtus. Votre médecin pourra vous renseigner sur les risques pour le fœtus de la prise de tout médicament pendant la grossesse.

### 7. Utilisation après une grossesse, une fausse-couche ou un avortement

Votre médecin vous conseillera quant au délai à respecter avant de commencer à prendre LINESSA après un accouchement, une fausse-couche ou un avortement thérapeutique.

### 8. Grossesse après l'arrêt de la prise de LINESSA

Vous aurez vos menstruations quand vous cesserez de prendre LINESSA. Vous devez attendre les menstruations suivantes, soit quatre à six semaines, avant de devenir enceinte. Ainsi, la date du début de la grossesse pourra être déterminée avec plus d'exactitude. Votre médecin pourra vous recommander une méthode de contraception à utiliser dans l'intervalle.

### 9. Utilisation pendant l'allaitement

Si vous allaitez, consultez votre médecin avant de commencer à prendre la pilule anticonceptionnelle. Des effets indésirables ont été signalés chez le nourrisson, y compris coloration jaune de la peau (jaunisse) et augmentation du volume des seins. Vous devez utiliser une autre méthode de contraception. Généralement, on ne recommande pas à une mère qui allaite l'utilisation de contraceptifs oraux tant qu'elle n'a pas complètement sevré son enfant.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent interagir avec les contraceptifs hormonaux combinés et les empêcher de fonctionner correctement, les rendant ainsi moins efficace à prévenir la grossesse ou causant des saignements inattendus (microrragies ou saignements intermenstruels). Si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, même des médicaments en vente

libre ou des produits à base d'herbes médicinales, vous devez en informer votre médecin ou votre pharmacien. Vous devez aussi prévenir tout médecin ou dentiste qui vous prescrit un autre médicament (ou au pharmacien qui en exécute l'ordonnance) que vous prenez LINESSA. Ils pourront vous dire si vous devez utiliser une méthode de contraception supplémentaire et, le cas échéant, pendant combien de temps.

**Les médicaments qui peuvent interagir avec LINESSA comprennent :**

- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (p. ex. primidone, phénytoïne, barbituriques, carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate, felbamate)
- les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose (p. ex. rifampicine, rifabutine)
- les médicaments utilisés pour traiter les infections à VIH (p. ex. ritonavir)
- les antibiotiques (p. ex. pénicillines, tétracyclines, métronidazole) utilisés pour traiter les maladies infectieuses
- les antifongiques (p. ex. griséofulvine)
- les hypocholestérolémiants (p. ex. clofibrate)
- les anticoagulants (médicaments pour fluidifier le sang)
- les remèdes à base d'extrait de millepertuis
- les antihypertenseurs (pour réduire la tension artérielle élevée)
- les antidiabétiques et l'insuline (contre le diabète)
- la prednisone
- les sédatifs et les hypnotiques (p. ex. benzodiazépines, barbituriques, hydrate de chloral, glutéthimide, méprobamate)
- les antidépresseurs (p. ex. clomipramine)
- d'autres médicaments, comme la phénylbutazone, les antihistaminiques, les analgésiques, les antimigraineux, la vitamine E et la vitamine B<sub>12</sub>
- la cyclosporine
- les antiacides (prenez-les deux heures avant ou après la prise de LINESSA).

LINESSA peut aussi entraver l'action d'autres médicaments.

*Cette liste des interactions médicamenteuses avec LINESSA n'est pas complète. Adressez-vous à votre médecin pour obtenir d'autres renseignements sur les interactions médicamenteuses.*

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle**

**COMMENT PRENDRE LINESSA – INFORMATION DESTINÉE AUX UTILISATRICES**

1. **LISEZ LES PRÉSENTES DIRECTIVES :**
  - avant de commencer à prendre les comprimés, et
  - chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.
2. **VÉRIFIEZ LA PLAQUETTE** pour savoir si elle contient 21 ou 28 comprimés.
  - Plaquette de 21 comprimés : prise d'un des 21 comprimés actifs (contenant des hormones) [7 jaune pâle, 7 orange et 7 rouges] chaque jour pendant trois semaines et d'aucune pilule la 4<sup>e</sup> semaine.

ou

  - Plaquette de 28 comprimés : prise d'un des 21 comprimés actifs (contenant des hormones) [7 jaune pâle, 7 orange et 7 rouges] chaque jour pendant trois semaines, puis d'un des 7 comprimés [verts] « aide-mémoire » (ne contenant pas d'hormones) chaque jour pendant une semaine.
3. Vous devriez utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms et un spermicide en mousse ou en gelée) pour les 7 premiers jours du premier cycle d'utilisation du contraceptif. Il s'agit là d'une méthode supplémentaire au cas où vous oublieriez de prendre les comprimés, le temps de vous y habituer.
4. Lorsque vous devez recevoir un traitement médical quel qu'il soit, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux.
5. **AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS D'UTILISATION, DE NOMBREUSES FEMMES ONT DE LÉGERS SAIGNEMENTS OU PEUVENT AVOIR DES MAUX D'ESTOMAC.** Si vous vous sentez mal, n'arrêtez pas de prendre vos comprimés LINESSA; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. Si la situation ne s'améliore pas, consultez votre médecin ou le personnel de votre clinique.
6. **LE FAIT D'OMETTRE DE PRENDRE DES COMPRIMÉS PEUT ÉGALEMENT CAUSER DE LÉGERS SAIGNEMENTS,** même si vous prenez plus tard les comprimés oubliés. Vous pourriez également avoir de légers maux d'estomac les jours où vous prenez deux comprimés pour compenser un oubli.
7. **SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE UN COMPRIMÉ À UN MOMENT QUELCONQUE**

**DU CYCLE, VOUS POURRIEZ DEVENIR ENCEINTE. LE RISQUE DE GROSSESSE EST PLUS ÉLEVÉ :**

- lorsque vous commencez une plaquette en retard;
  - lorsque vous oubliez de prendre des comprimés au début ou à la toute fin de la plaquette.
8. **ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR SOUS LA MAIN :**
- **UNE MÉTHODE AUXILIAIRE DE CONTRACEPTION** (comme des condoms et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous omettez de prendre vos comprimés, et
  - **UNE PLAQUETTE NON ENTAMÉE DE COMPRIMÉS ADDITIONNELS.**
9. **SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU DE LA DIARRHÉE, OU SI VOUS PRENEZ CERTAINS MÉDICAMENTS**, comme des antibiotiques, vos comprimés pourraient ne pas être aussi efficaces qu'ils le devraient. Utilisez une méthode auxiliaire, comme des condoms et un spermicide en mousse ou en gelée, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou le personnel de votre clinique.
10. **SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UN COMPRIMÉ DEUX MOIS DE SUITE**, parlez à votre médecin ou au personnel de votre clinique de moyens qui pourraient vous faciliter la prise des comprimés ou de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.
11. **SI VOUS AVEZ D'AUTRES QUESTIONS, TÉLÉPHONEZ À VOTRE MÉDECIN OU AU PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.**

**QUAND ENTAMER LA PREMIÈRE PLAQUETTE DE CONTRACEPTIFS**  
**LISEZ CES DIRECTIVES**

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

Décidez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, quel est, dans votre cas, le meilleur jour pour commencer votre première plaquette de contraceptifs. Cette dernière peut contenir 21 comprimés (schéma thérapeutique de 21 jours) ou 28 comprimés (schéma thérapeutique de 28 jours).

Apposez sur le distributeur la bande étiquette qui commence par le jour de la semaine correspondant au **jour 1** ou au **dimanche** (voir les explications plus bas). Placer la bande à l'endroit où il est écrit : « Apposer étiquette journalière ici ». Le fait d'indiquer chaque jour de

la semaine sur le distributeur vous rappellera de prendre votre comprimé tous les jours.

**A. LINESSA — SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE DE 21 JOURS**

Avec ce type de contraceptif, vous prenez un comprimé pendant 21 jours et vous n'en prenez pas pendant 7 jours. La période où vous ne prenez pas de comprimé ne doit pas dépasser sept jours consécutifs.

***Pas de contraceptif hormonal utilisé au cours du dernier mois***

1. **LE PREMIER JOUR DE VOS MENSTRUATIONS (SAIGNEMENTS) EST LE JOUR 1 DU CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre un comprimé le premier jour ou le premier dimanche qui suit le début de vos menstruations. Si vos menstruations commencent un dimanche, commencez à prendre vos comprimés ce jour-là.
2. Prenez un comprimé à peu près à la même heure chaque jour pendant 21 jours (en suivant l'ordre des flèches paraissant sur le distributeur – un comprimé jaune pâle par jour pendant 7 jours, un comprimé orange par jour pendant 7 jours et un comprimé rouge par jour pendant 7 jours); **PUIS NE PRENEZ AUCUN COMPRIMÉ PENDANT SEPT JOURS.** Commencez une nouvelle plaquette le huitième jour. Vous aurez probablement vos menstruations au cours des sept jours pendant lesquels vous ne prenez pas de comprimés. (Ces menstruations peuvent être plus légères et de plus courte durée que vos menstruations habituelles.)

**B. LINESSA — SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE DE 28 JOURS**

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

***Pas de contraceptif hormonal utilisé au cours du dernier mois***

1. **LE PREMIER JOUR DE VOS MENSTRUATIONS (SAIGNEMENTS) EST LE JOUR 1 DU CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre le comprimé le premier jour ou le premier dimanche qui suit le début de vos menstruations. Si vos menstruations commencent un dimanche, commencez à prendre vos comprimés ce jour-là.
2. Prenez un comprimé à peu près à la même heure chaque jour pendant 28 jours (en suivant l'ordre des flèches paraissant sur le distributeur – un comprimé

jaune pâle par jour pendant 7 jours, un comprimé orange par jour pendant 7 jours, un comprimé rouge par jour pendant 7 jours et un comprimé vert (sans hormones) par jour pendant 7 jours). Commencer un nouveau distributeur le jour suivant en FAISANT BIEN ATTENTION DE NE PAS SAUTER DE JOURNÉES. Vous devriez avoir vos menstruations au cours des sept derniers jours du cycle de 28 jours.

***Remplacement d'un autre contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné ou COC, anneau vaginal ou timbre transdermique)***

L'utilisatrice devrait commencer LINESSA 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 de la prise du dernier comprimé inactif de son cycle précédent. Si la patiente utilisait jusque-là un anneau vaginal ou un timbre transdermique, elle doit commencer à prendre LINESSA 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.

***Remplacement d'une méthode uniquement progestative (pilule microdosée, injection, implant contraceptif) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU) libérant un progestatif***

L'utilisatrice peut passer de la pilule microdosée à LINESSA n'importe quel jour du cycle, d'un implant contraceptif ou d'un DIU la journée de leur retrait, d'un contraceptif injectable au jour prévu de la prochaine injection, mais devrait, dans tous ces cas, être avisée d'utiliser une méthode de contraception auxiliaire, dite barrière, pendant les sept premiers jours de la prise du nouveau contraceptif par voie orale.

***Après un avortement au premier trimestre***

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

***Après un accouchement ou un avortement au deuxième trimestre***

Pour les femmes qui allaitent, voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Femmes qui allaitent.

Les patientes peuvent commencer à prendre LINESSA de 21 à 28 jours après avoir accouché ou après 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 de LINESSA. Toutefois, si elle a déjà eu des relations sexuelles, il faut confirmer l'absence de grossesse avant de commencer à prendre le contraceptif oral combiné ou attendre d'avoir ses prochaines menstruations pour commencer le traitement.

**PENDANT LE CYCLE**

**1. PRENEZ UN COMPRIMÉ À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE CHAQUE JOUR JUSQU'À CE QUE LA PLAQUETTE SOIT VIDE.**

- Essayez d'associer la prise de votre comprimé à une activité régulière comme un repas ou le fait d'aller au lit.
- Ne sautez pas de comprimés même si vous avez 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 fréquentes.

**2. LORSQUE VOUS AVEZ PRIS TOUS LES COMPRIMÉS D'UNE PLAQUETTE**

- **21 COMPRIMÉS : ATTENDEZ SEPT JOURS** avant d'entamer une autre plaquette. Vous aurez vos menstruations durant cette semaine-là.
- **28 COMPRIMÉS :** Entamez une autre plaquette **LE LENDEMAIN**. Prenez un comprimé par jour. Ne pas laisser une journée entre les 2 distributeurs.

**Surdosage**

Un surdosage peut causer des nausées, des vomissements, une sensibilité des seins, des étourdissements, des douleurs abdominales et de la fatigue ou de la somnolence. Des saignements de retrait peuvent survenir chez certaines femmes. En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre pharmacien ou le centre antipoison de votre région.

**Dose oubliée**

Le tableau qui suit résume les mesures à prendre en cas d'oubli d'une ou de plusieurs pilules anticonceptionnelles. Faites correspondre le nombre de comprimés oubliés et le moment où vous commencez à prendre le comprimé en fonction du type de distributeur que vous avez (21 ou 28 pilules).

<b>DÉBUT LE DIMANCHE</b>	<b>DÉBUT LE JOUR 1</b>
<b>OUBLI D'UN COMPRIMÉ</b>	<b>OUBLI D'UN COMPRIMÉ</b>
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.
<b>OUBLI DE DEUX COMPRIMÉS DE SUITE</b>	<b>OUBLI DE DEUX COMPRIMÉS DE SUITE</b>
<b>Deux premières semaines</b> 1. Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli et deux comprimés le jour suivant. 2. Prenez ensuite un comprimé par jour jusqu'à ce que le distributeur soit vide. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli.	<b>Deux premières semaines</b> 1. Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli et deux comprimés le jour suivant. 2. Prenez ensuite un comprimé par jour jusqu'à ce que le distributeur soit vide. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli.

<b>DÉBUT LE DIMANCHE</b>	<b>DÉBUT LE JOUR 1</b>
<b>Troisième semaine</b> 1. Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez la plaquette de façon sécuritaire et entamez-en une autre. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là.  <b>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE 2 MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.</b>	<b>Troisième semaine</b> 1. Jetez la plaquette de façon sécuritaire et entamez-en une autre le jour même. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là.  <b>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE 2 MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.</b>
<b>OUBLI DE TROIS COMPRIMÉS DE SUITE OU PLUS</b>	<b>OUBLI DE TROIS COMPRIMÉS DE SUITE OU PLUS</b>
<b>N'importe quand au cours du cycle</b> 1. Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez la plaquette de façon sécuritaire et entamez-en une autre. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là.  <b>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE 2 MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.</b>	<b>N'importe quand au cours du cycle</b> 1. Jetez la plaquette de façon sécuritaire et entamez-en une autre le jour même. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là.  <b>SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE 2 MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.</b>

**REMARQUE : PLAQUETTE DE 28 JOURS** – Si vous oubliez de prendre certains des sept (7) comprimés verts « aide-mémoire » (qui ne contiennent pas d’hormones) pendant la quatrième semaine, jetez-les de façon sécuritaire. Continuez ensuite de prendre un comprimé par jour jusqu’à ce que la plaquette soit vide. Vous n’avez pas besoin de recourir à une méthode de contraception auxiliaire.

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

- une méthode auxiliaire non hormonale de contraception (comme des condoms et un spermicide en mousse ou en gel) que vous pourrez utiliser si vous oubliez de prendre vos comprimés, et
- un distributeur additionnel, non entamé.

**SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UN COMPRIMÉ 2 MOIS DE SUITE, DISCUTEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.** Discutez des moyens qui pourraient faciliter la prise du comprimé ou de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

**Avantages non contraceptifs des contraceptifs hormonaux combinés**

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

- Diminution de l’incidence du cancer de l’utérus et des ovaires.
- Réduction du risque de maladies bénignes (non cancéreuses) 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).
- Réduction de l’acné, de la pousse excessive de poils et d’autres troubles liés aux hormones mâles.
- Grossesses ectopiques (tubaires) pouvant être moins fréquentes.
- Maladie inflammatoire pelvienne aiguë pouvant être moins fréquente.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les effets secondaires suivants ont été observés chez des femmes prenant des contraceptifs hormonaux combinés en général, y compris LINESSA :

- maux de tête
- dysménorrhée (crampes menstruelles douloureuses)
- douleur abdominale (au ventre)
- nausées
- infections des voies respiratoires supérieures (bronchite, écoulement nasal, nez bouché, mal de gorge, etc.)

- maux de dos
- sensibilité des seins
- pharyngite (mal de gorge)
- diarrhée
- vomissements
- asthénie (diminution de la force, faiblesse, fatigue)
- malaise (sentiment d'inconfort ou gêne)
- toux
- grippe (symptômes ressemblant à ceux de la grippe, fièvre)
- dépression
- migraine, maux de tête intenses
- étourdissements
- dyspepsie (indigestion)
- irritation ou infections vaginales
- cystite (infections ou inflammation des voies urinaires)
- aménorrhée (absence de menstruations ou métrorragies, saignements entre les menstruations)
- prise de poids
- difficulté à porter des verres de contact
- acné
- insomnie, nervosité
- allergies

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Peu fréquent</b>			
Douleur vive à la poitrine, toux avec expectoration de sang ou essoufflement soudain / caillot de sang dans un poumon			√
Douleur dans un mollet / caillot de sang dans une jambe			√
Douleur thoracique constrictive ou sensation d’oppression / crise cardiaque			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Peu fréquent</b>			
Mal de tête grave soudain ou qui s'aggrave, vomissements, étourdissements ou évanouissement, troubles de la vue ou de la parole ou faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe/accident vasculaire cérébral			√
Perte partielle ou totale soudaine de la vue ou vision double / caillot de sang dans un œil			√
Anomalie des tests hépatiques et(ou) nausées, vomissements, douleur abdominale intense ou masse abdominale / tumeurs au foie			√
Humeur triste persistante			√
Coloration jaune de la peau / jaunisse			√
Enflure inhabituelle des membres		√	
Bosses dans les seins/cancer du sein		√	
Saignement vaginal (anormal) de cause inconnue		√	

***Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si des effets inattendus surviennent pendant la prise de LINESSA, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.***

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez à la température de la pièce, entre 15 et 30 °C. Gardez le produit dans un endroit sécuritaire, hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789
  - par la poste : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701D  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet™ Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Le présent dépliant ainsi que la monographie de produit complète préparée pour les professionnels de la santé peuvent être obtenus en communiquant avec le commanditaire, **Merck Canada inc.**, en composant le : 1 800 463-5442.

Ce dépliant a été préparé par **Merck Canada inc.**,

Dernière révision : le 7 février 2011

® Marque déposée de N.V. Organon, utilisée sous licence.

©2011 Merck Canada Inc., filiale de **Merck & Co., Inc.**  
Tous droits réservés.