

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrEVRA[®]

6,0 mg de norelgestromine et 0,60 mg d'éthinylestradiol

Système transdermique

(Chaque système transdermique libère environ 200 µg de norelgestromine
et 35 µg d'éthinylestradiol en 24 heures)

Contraceptif hormonal

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

www.janssen.com/canada

Date de préparation :
8 août 2002

Date de révision :
2 mars 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 235077

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2020 Janssen Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	25
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	33
SURDOSAGE	38
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	39
CONSERVATION ET STABILITÉ	47
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	48
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	48
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	49
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	49
ESSAIS CLINIQUES	51
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	52
TOXICOLOGIE	56
RÉFÉRENCES	65
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	71

PrEVRA®

6,0 mg de norelgestromine et 0,60 mg d'éthinylestradiol

(Chaque système transdermique libère environ 200 µg de norelgestromine et 35 µg d'éthinylestradiol en 24 heures)

Systeme transdermique

Contraceptif hormonal

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Transdermique	Chaque système transdermique renferme 6,0 mg de norelgestromine (NGMN) et 0,60 mg d'éthinylestradiol (EE) et libère environ 200 µg de norelgestromine et 35 µg d'éthinylestradiol à partir du timbre par période de 24 heures	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le système transdermique EVRA® (norelgestromine et éthinylestradiol) est indiqué pour la prévention de la grossesse.

Le profil pharmacocinétique du système transdermique EVRA® diffère de celui d'un contraceptif oral. La portée clinique des profils pharmacocinétiques différents de l'administration transdermique et de l'administration orale est inconnue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités, Comparaison des contraceptifs oraux et transdermiques** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique, Comparaison des contraceptifs oraux et transdermiques**).

CONTRE-INDICATIONS

Le système transdermique EVRA[®] (norelgestromine et éthinylestradiol) ne doit pas être utilisé chez les femmes dans les cas suivants :

- Épisode actuel ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thrombo-emboliques.
- États thrombophiliques connus.
- Épisode actuel ou antécédents d'affections cérébrovasculaires.
- Épisode actuel ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie.
- Cardiopathie valvulaire avec complications.
- Affection hépatique active, ou épisode actuel ou antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes.
- Utilisation avec un traitement contre le virus de l'hépatite C (VHC) associant le paritaprévir, le ritonavir et l'ombitasvir, avec ou sans dasabuvir (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Cancer du sein connu ou soupçonné.
- Cancer de l'endomètre ou autre néoplasie œstrogéno-dépendante connue ou soupçonnée.
- Saignement vaginal anormal d'étiologie inconnue.
- Ictère stéroïdo-dépendant, ictère cholestatique, antécédents d'ictère lors d'une grossesse.
- Toute lésion oculaire provenant d'une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue, ou une anomalie du champ visuel.
- Grossesse établie ou soupçonnée.
- Épisodes actuels ou antécédents de migraine avec aura focale.
- Présence de facteurs de risque graves ou multiples de thrombose veineuse ou artérielle tels que :
 - valeurs persistantes de tension artérielle systolique ≥ 160 mm Hg ou de tension artérielle diastolique ≥ 100 mm Hg¹²
 - prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que la mutation Leiden du facteur V et la résistance à la protéine C activée (PCA), une carence en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S, une hyperhomocystéinémie (p. ex. due aux mutations MTHFR C677T ou A1298), une mutation G20210A du gène de la prothrombine, ou des anticorps antiphospholipides (anticardiopline, anticoagulant lupique)
 - dyslipoprotéinémie grave
 - fumeuse âgée de plus de 35 ans
 - diabète sucré avec atteinte vasculaire
 - chirurgie majeure associée à un risque accru de thrombo-embolie postopératoire
 - immobilisation prolongée.
- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de sa formulation ou à un composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter : **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

On a évalué le risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) chez des utilisatrices du timbre ORTHO EVRA[®] (la préparation d'EVRA[®] [norelgestromine et éthinylestradiol] commercialisée aux États-Unis) et chez des utilisatrices de contraceptifs oraux renfermant du norgestimate (NGM) et 35 µg d'éthinylestradiol (EE) dans le cadre de deux études épidémiologiques avec cas-témoins intra-cohorte qui ont été menées chez des femmes âgées de 15 à 44 ans. Lors de l'une de ces études, on a observé un risque accru de TEV chez les utilisatrices prenant couramment ORTHO EVRA[®] par rapport aux utilisatrices prenant couramment des contraceptifs oraux [rapport de cotes 2,46 (IC à 95 % de 1,10 à 5,52)]²⁵. Dans l'autre étude, on n'a observé aucune augmentation du risque de TEV chez les utilisatrices prenant couramment ORTHO EVRA[®] [rapport de cotes 0,9 (IC à 95 % de 0,5 à 1,6)]³⁰ (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités, Données épidémiologiques actualisées**).

Il est conseillé aux prescripteurs d'évaluer attentivement le risque au départ et le risque cumulatif de thrombo-embolie des patientes avant de prescrire des contraceptifs hormonaux, y compris EVRA[®]. L'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) a été identifiée comme un facteur de risque de thrombo-embolie veineuse^{1,20,64,69}. Une prudence particulière s'impose lorsqu'on prescrit des contraceptifs hormonaux, y compris EVRA[®], aux femmes obèses (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités, Cardiovasculaire, Endocrinien/métabolisme, Hématologique** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

La cigarette augmente le risque d'événement cardiovasculaire grave associé à l'utilisation de contraceptifs hormonaux. Ce risque augmente avec l'âge, notamment chez les femmes âgées de plus de 35 ans et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les fumeuses âgées de plus de 35 ans ne doivent pas utiliser les contraceptifs hormonaux, y compris EVRA[®]. (voir la section **Cardiovasculaire** ci-après).

Les contraceptifs hormonaux **NE PROTÈGENT PAS** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/sida. Pour obtenir une protection contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms de latex ou de polyuréthane **EN MÊME TEMPS** que le contraceptif hormonal.

Généralités

Le risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) parmi les femmes âgées de 15 à 44 ans, utilisatrices d'ORTHO EVRA[®] par rapport aux utilisatrices de contraceptifs oraux renfermant 30 à 35 µg d'éthinylestradiol (EE) avec soit du norgestimate (NGM) soit du lévonorgestrel (LNG) a été évalué dans trois études cas-témoins en utilisant les données en ligne des demandes d'indemnisation de soins de santé, provenant d'utilisatrices aux États-Unis. Ces études (voir Tableau 1.1) qui ont utilisé des méthodologies différentes ont rapporté des rapports de cotes allant de 0,9 (aucune augmentation de risque) à 2,5 (risque à peu près double). Une des études (i3 Ingenix) a inclus l'examen du dossier du patient afin de confirmer la survenue des TEV (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Mises en garde et précautions importantes**).

Tableau 1.1 : Estimations (rapports de cotes) du risque de thrombo-embolie veineuse chez les utilisatrices actuelles d'ORTHO EVRA® par rapport aux utilisatrices de contraceptifs oraux

Étude épidémiologique	Produit de comparaison	Rapports de cotes (IC à 95 %)
i3 Ingenix ^{25,26}	norgestimate / 35 µg éthinylestradiol	2,5 [†] (1,1-5,5) 33 mois de données Ensemble de données n° 1 ²⁵
		1,4 (0,5-3,7) 24 mois de données [€] Ensemble de données n° 2 ²⁶
		2,2 (1,2-4,0) Rapport de cotes cumulatif [¶]
Boston Collaborative Drug Surveillance Program ^{7,29,30} (norgestimate)	norgestimate / 35 µg éthinylestradiol	0,9 (0,5-1,6) ³⁰ 36 premiers mois de données 1,1 (0,6-2,1) ²⁹ prolongation de 17 mois [‡] 2,4 [†] (1,2-5,0) ⁷ prolongation de 14 mois [‡] 1,2 (0,9-1,8) ⁷ [rapports de cotes confondus des 3 ensembles de données ci-dessus]
Boston Collaborative Drug Surveillance Program ⁶ (lévonorgestrel) Base de données n° 1	lévonorgestrel / 30 µg éthinylestradiol	2,0 (0,9-4,1) 48 mois de données
Boston Collaborative Drug Surveillance Program (lévonorgestrel) Base de données n° 2 ⁸	lévonorgestrel / 30 µg éthinylestradiol	1,3 (0,8-2,0) 69 mois de données

[†] L'augmentation du risque de TEV est statistiquement significative.

[‡] Nouveaux cas non compris dans les estimations précédentes

[€] Estimation séparée provenant de données de 24 mois sur les nouveaux cas non compris dans l'estimation précédente

[¶] Rapport de cotes cumulatif de l'ensemble des données n° 1 et de l'ensemble des données n° 2

Comparaison des contraceptifs oraux et transdermiques

Les prescripteurs devraient connaître les différences entre les profils pharmacocinétiques respectifs des contraceptifs hormonaux combinés de type transdermique et de type oral et devraient faire preuve de prudence lorsqu'ils font une comparaison directe entre ces paramètres. De façon générale, le timbre transdermique est conçu pour assurer un apport constant d'EE et de NGMN pendant une période de sept jours, tandis que les contraceptifs oraux sont à prendre tous les jours et donnent lieu à des pics et des creux quotidiens. La variabilité des paramètres pharmacocinétiques (% CV) d'un sujet à l'autre après l'administration par timbre est plus élevée que la variabilité obtenue pour les contraceptifs oraux. La portée clinique des différences pharmacocinétiques entre l'administration transdermique et l'administration orale est inconnue (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique, Comparaison des contraceptifs oraux et transdermiques**).

Globuline liant les hormones sexuelles (SHBG)

Des rapports publiés ont indiqué que la variation moyenne en pourcentage de la concentration de SHBG, un marqueur de l'activité œstrogénique systémique, est plus élevée après l'application d'un timbre transdermique combiné libérant 20 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de norelgestromine sur 24 heures comparativement aux variations constatées après l'administration d'un contraceptif oral quotidien. La portée clinique de ces résultats est inconnue^{47,79}.

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

- A. Troubles thrombo-emboliques ou cardiovasculaires** tels que : thrombophlébite, embolie pulmonaire, atteinte cérébrovasculaire, ischémie myocardique, thrombose mésentérique ou thrombose rétinienne.
- B. États qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire**, p. ex. immobilisation après un accident ou alitement pendant une longue maladie. D'autres méthodes non hormonales de contraception devraient être utilisées jusqu'à ce que la femme reprenne ses activités normales. Quant à l'utilisation des contraceptifs hormonaux lorsqu'on envisage une intervention chirurgicale, voir **Considérations périopératoires** plus loin.
- C. Troubles visuels partiels ou complets.**
- D. Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques (rétiniennes).**
- E. Céphalée intense d'origine inconnue ou aggravation de migraines préexistantes.**

Risque d'augmentation imprévue de l'exposition au médicament

(Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Effets du médicament sur le style de vie** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique, Absorption**).

Patientes fiévreuses : En théorie, les concentrations sériques de l'estradiol pourraient augmenter en présence de fièvre. On ne sait pas à l'heure actuelle si une augmentation de la température entraîne des conséquences cliniques.

Sources externes de chaleur : Étant donné le risque théorique d'exposition accrue à l'éthinylestradiol, on devrait informer toutes les femmes utilisatrices d'éviter d'exposer le point d'application du timbre EVRA[®] à des sources directes de chaleur externe telles que : coussins chauffants, couvertures chauffantes, matelas d'eau chauffés, lampes chauffantes, bouillottes, saunas, bains à remous chauds, exposition intensive au soleil, etc.

Les renseignements suivants proviennent d'études sur des contraceptifs oraux combinés.

L'utilisation du système transdermique EVRA[®] serait normalement associée à des risques similaires.

L'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés (CHC) est associée à une augmentation du risque de plusieurs affections graves, notamment l'infarctus du myocarde, la thrombo-embolie, l'accident vasculaire cérébral, la néoplasie hépatique et des affections de la vésicule biliaire, bien que le risque de morbidité grave et de mortalité soit faible chez les femmes en bonne santé ne présentant pas de facteurs de risque sous-jacents. Le risque de morbidité et de mortalité augmente de façon significative en présence d'autres facteurs de risque comme le tabagisme,

l'hypertension, les hyperlipidémies, l'obésité et le diabète. Les antécédents de prééclampsie sont un facteur de risque prédisposants à la thrombose artérielle associée à l'emploi de contraceptifs hormonaux.

Les renseignements dans la présente section sont basés principalement sur des études menées chez des femmes qui utilisaient des contraceptifs oraux combinés ayant une teneur œstro-progestative plus élevée que ceux utilisés couramment aujourd'hui. L'effet de l'utilisation à long terme de CHC à teneur plus faible en œstrogène et en progestatif, qu'ils soient administrés par voie orale ou transdermique, reste à déterminer.

Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer du sein

Pour le cancer du sein, l'âge et des antécédents familiaux marqués constituent les facteurs de risque les plus importants. Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme tardive. Les groupes identifiés de femmes à risque accru d'être atteintes d'un cancer du sein avant la ménopause sont les utilisatrices de longue date de contraceptifs hormonaux (plus de huit ans) et celles qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'utilisation des contraceptifs hormonaux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Comme l'accroissement du risque potentiel lié à l'utilisation des contraceptifs oraux est faible, il n'y a pas lieu pour l'instant de modifier les règles de prescription.

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

Cancer du col utérin

Le facteur de risque le plus important de cancer du col utérin est une infection persistante par le virus du papillome humain (VPH). Certaines études suggèrent que l'utilisation des contraceptifs hormonaux a été associée à un risque accru de néoplasie intra-épithéliale cervicale chez certains groupes d'utilisatrices. Toutefois, une controverse persiste quant à savoir dans quelle mesure cette constatation pourrait être attribuable à des différences de comportements sexuels et autres facteurs.

Carcinome hépatocellulaire

Des études ont montré que les utilisatrices de CHC présentent un risque accru de développer un carcinome hépatocellulaire. Le risque semble augmenter avec la durée d'utilisation des contraceptifs hormonaux. Toutefois, le risque imputable (l'incidence excédentaire) de cancers du foie chez les utilisatrices de contraceptifs oraux est extrêmement faible.

Voir *Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE – Mutagénicité et Carcinogénicité* pour des informations sur les données obtenues chez les animaux.

Cardiovasculaire

Voir aussi **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Encadré de mise en garde, Généralités, Hématologique** et **EFFETS INDÉSIRABLES**.

À la suite de la mise sur le marché d'EVRA[®], il y a eu des cas d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire associés à l'utilisation d'EVRA[®], dont quelques cas ayant abouti à la mort.

Il est conseillé aux prescripteurs d'évaluer attentivement le risque au départ et le risque cumulatif de thrombo-embolie chez toutes les patientes et d'en discuter avec elles avant de prescrire EVRA[®].

Facteurs prédisposant à la coronaropathie

Le tabagisme augmente les risques de maladie cardiovasculaire grave et de mortalité. Les contraceptifs hormonaux augmentent ce risque, notamment chez les femmes âgées de plus de 35 ans et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Des données convaincantes permettent d'établir à 35 ans la limite supérieure d'âge pour l'utilisation des contraceptifs hormonaux dans le cas des fumeuses. Pour cette raison, les contraceptifs hormonaux, y compris EVRA[®], ne doivent pas être utilisés par les femmes âgées de plus de 35 ans et qui fument.

D'autres femmes présentent indépendamment un risque élevé de maladie cardiovasculaire, notamment les femmes atteintes d'hypertension (présentant de manière persistante une pression artérielle systolique ≥ 140 mm Hg ou diastolique ≥ 90 mm Hg)¹², de lupus érythémateux disséminé^{11,21,42,43,45,78}, d'anomalies du profil lipidique, ou qui ont des antécédents familiaux de diabète. Il n'est pas certain si les contraceptifs hormonaux augmentent ou non ce risque.

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

Hypertension

Une augmentation de la tension artérielle (TA) a été signalée chez certaines utilisatrices de contraceptifs hormonaux. Les études indiquent que cette augmentation est plus susceptible de se produire chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux plus âgées et dans le cas d'une utilisation prolongée. Pour beaucoup d'utilisatrices, les valeurs élevées de la tension artérielle retourneront à la normale après l'arrêt de la prise des contraceptifs hormonaux. Il n'y a pas de différence dans la survenue de l'hypertension entre les nouvelles et les anciennes utilisatrices. Dans trois essais cliniques d'EVRA[®] (n = 1 530, n = 819 et n = 748, respectivement), la variation moyenne de la tension artérielle systolique et diastolique par rapport aux valeurs de départ était de moins de 1 mm Hg.

Les femmes atteintes d'une hypertension essentielle bien maîtrisée peuvent prendre des contraceptifs hormonaux, mais seulement si elles font l'objet d'une étroite surveillance. Si une

élévation significative et persistante de la pression artérielle (systolique ≥ 160 mm Hg ou diastolique ≥ 100 mm Hg) se produit chez un sujet jusque-là normotendu ou hypertendu à quelque moment que ce soit au cours du traitement par le médicament et si elle ne peut pas être suffisamment maîtrisée, il faut interrompre le médicament. En général, les femmes qui développent une hypertension pendant un traitement par contraceptifs hormonaux devraient passer à une méthode de contraception non hormonale. Si d'autres méthodes de contraception ne conviennent pas, on peut continuer le traitement par contraceptif hormonal en association avec un traitement antihypertenseur. Il est recommandé de surveiller régulièrement la pression artérielle tout le long du traitement par contraceptifs hormonaux¹².

Endocrinien/métabolisme

Obésité

En général, l'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) est considérée comme un facteur de risque de thrombo-embolie veineuse^{1,20,64,69}.

Après la commercialisation, des cas de thrombo-embolie ont été signalés chez des femmes utilisant EVRA[®] qui présentaient un surpoids (IMC ≥ 25 kg/m²) ou une obésité (IMC ≥ 30 kg/m²). Une prudence particulière s'impose lorsqu'on prescrit des contraceptifs hormonaux, y compris EVRA[®], aux femmes obèses (voir également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Encadré de mise en garde et Hématologique**).

Poids corporel ≥ 90 kg

Des analyses de données de phase III semblent indiquer que le système transdermique EVRA[®] pourrait être moins efficace chez les femmes dont le poids corporel est ≥ 90 kg (198 lb) que chez les femmes dont le poids corporel est moins élevé. Au-dessous de 90 kg, il n'y avait aucune association apparente entre le poids corporel et le taux de grossesse (voir **Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES**).

Effets sur les lipides et autres effets métaboliques

Un faible pourcentage de femmes présenteront une altération des taux de lipides lorsqu'elles utilisent des contraceptifs oraux. Les femmes présentant une dyslipidémie non maîtrisée devraient utiliser d'autres moyens de contraception (voir aussi **CONTRE-INDICATIONS**). Des taux élevés de triglycérides plasmatiques pourraient entraîner une pancréatite ou d'autres complications.

Diabète

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

Dans le cadre d'un essai clinique de six cycles avec EVRA[®], on n'a observé aucune modification cliniquement significative de la glycémie à jeun entre le début et la fin du traitement.

Génito-urinaire

Métrorragie

Les saignements vaginaux irréguliers et persistants doivent faire l'objet d'une investigation pour exclure une affection sous-jacente. Pour de plus amples renseignements sur les saignements irréguliers voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Instructions supplémentaires pour tous les schémas posologiques.**

Fibromes

On doit surveiller de près les femmes ayant des fibromes (léiomyomes). Une augmentation soudaine du volume des fibromes, la douleur et la sensibilité au toucher nécessitent l'interruption de l'utilisation des contraceptifs hormonaux.

Hématologique

Voir aussi **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Encadré de mise en garde, Généralités, Cardiovasculaire, Considérations périopératoires et **EFFETS INDÉSIRABLES.****

Dans les essais cliniques (n = 3 330 sujets avec 1 704 années-femmes d'exposition), deux cas d'embolie pulmonaire non fatale ont été signalés avec l'utilisation d'EVRA[®], dont un cas postopératoire.

Le risque supplémentaire de TEV est au plus fort pendant la première année d'utilisation d'un premier CHC ou lors de la réinstauration (après un intervalle sans pilule d'au moins 4 semaines) du même ou d'un différent CHC.

À la suite de la mise sur le marché d'EVRA[®], il y a eu des cas d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire associés à l'utilisation d'EVRA[®], dont quelques cas ayant abouti à la mort.

Il est conseillé aux prescripteurs d'évaluer attentivement le risque au départ et le risque cumulatif de thrombo-embolie chez toutes les patientes et d'en discuter avec elles avant de prescrire EVRA[®].

Période post-partum

Des cas de thrombo-embolie ont été signalés après la mise sur le marché d'EVRA[®] chez des femmes utilisant le timbre jusqu'à deux mois post-partum. Étant donné que le post-partum immédiat est associé à un risque accru de thrombo-embolie, les femmes qui choisissent de ne pas allaiter devraient attendre au moins quatre semaines après l'accouchement avant de commencer à utiliser des contraceptifs hormonaux. Dans la mesure du possible, on devrait encourager les femmes à utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant les trois mois après l'accouchement. On doit surveiller étroitement les femmes qui choisissent d'utiliser EVRA[®] dans le post-partum immédiat afin de détecter des signes ou des symptômes de thrombo-embolie.

Après un avortement ou une fausse couche

Après un avortement ou une fausse couche survenant à 20 semaines de grossesse ou plus, on peut commencer à prendre des contraceptifs hormonaux le 21^e jour après l'avortement ou le

premier jour de la première menstruation spontanée, selon le jour qui arrive en premier (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Obésité

En général, l'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) est considérée comme un facteur de risque de thrombo-embolie veineuse^{1,20,64,69}.

Après la commercialisation, des cas de thrombo-embolie ont été signalés chez des femmes utilisant EVRA[®] qui présentaient un surpoids (IMC ≥ 25 kg/m²) ou une obésité (IMC ≥ 30 kg/m²). Une prudence particulière s'impose lorsqu'on prescrit des contraceptifs hormonaux, y compris EVRA[®], aux femmes obèses (voir également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Encadré de mise en garde et Endocrinien/métabolisme**).

Autres facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

Parmi d'autres facteurs de risque généralisés de TEV, on compte, sans en exclure d'autres, des antécédents personnels ou familiaux de TEV (une TEV chez un parent direct à un âge relativement précoce peut indiquer une prédisposition génétique), le lupus érythémateux disséminé et des maladies intestinales inflammatoires telles que la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse^{5,10,17,36,46,67,71}. Le risque de TEV augmente également avec l'âge et le tabagisme. Ce risque pourrait augmenter de façon temporaire après une immobilisation prolongée, une chirurgie majeure ou un trauma. Par ailleurs, on doit suivre de près les patientes ayant des varices ou portant un plâtre à la jambe.

Si l'on soupçonne une prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombo-embolie veineuse chez une femme, on devrait lui recommander de consulter un spécialiste avant de décider de prendre un contraceptif hormonal quelconque.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Ictère

Pour les patientes ayant été atteintes d'un ictère on ne devrait prescrire des contraceptifs hormonaux qu'en procédant avec grande prudence et sous surveillance étroite. Une cholestase liée aux contraceptifs oraux a été documentée chez des femmes ayant des antécédents de cholestase gravidique. Chez les femmes ayant des antécédents de cholestase, cette affection peut se reproduire lors d'une utilisation subséquente de contraceptifs hormonaux.

L'apparition d'un prurit généralisé sévère ou d'un ictère exige l'interruption de la prise du médicament jusqu'à ce que le problème soit résolu.

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

Nodules hépatiques

On a signalé des nodules hépatiques (adénomes et hyperplasie nodulaire focale), surtout après un usage prolongé des contraceptifs hormonaux. Bien qu'extrêmement rares, ces lésions ont causé des hémorragies intra-abdominales fatales et il s'agit d'un facteur à prendre en considération en

présence d'une masse abdominale, d'une douleur aiguë à l'abdomen ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

Affections de la vésicule biliaire

Des affections de la vésicule biliaire, y compris la cholécystite et la cholélithiase, ont été signalées avec l'utilisation de contraceptifs hormonaux.

Les utilisatrices de contraceptifs oraux courent un risque plus élevé de développer une affection de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après quatre ou cinq ans d'utilisation.

Hépatite C

Le traitement par EVRA[®] doit être arrêté avant l'instauration d'un traitement contre le virus de l'hépatite C (VHC) associant l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Au cours des essais cliniques sur l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, des élévations d'ALT 5 à > 20 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les sujets féminins en bonne santé et les femmes infectées par le VHC utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol comme les CHC. On conseille aux médecins de consulter l'information thérapeutique sur les médicaments utilisés en concomitance dans le traitement contre le VHC associant l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir, avec ou sans dasabuvir pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon de recommencer EVRA[®].

Neurologique

Migraine et céphalées

L'apparition ou l'exacerbation de migraines ou l'apparition de céphalées inhabituelles qui sont récurrentes, persistantes ou intenses exigent l'interruption de l'utilisation d'EVRA[®] et une étude des causes. Les femmes atteintes de migraines qui prennent des contraceptifs hormonaux peuvent présenter un risque accru d'accident vasculaire cérébral (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Épilepsie/crises convulsives

On a signalé de très rares cas de crises convulsives chez des femmes qui utilisaient EVRA[®] (voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament déterminés depuis la commercialisation**). Les patientes atteintes d'épilepsie ou d'autres troubles convulsifs et qui sont traitées par des anticonvulsivants devraient faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'elles utilisent des contraceptifs hormonaux. Chez certaines patientes traitées par des anticonvulsivants, il se peut qu'on recommande une méthode de contraception non hormonale. Si une femme subit une nouvelle apparition ou une exacerbation de crises convulsives pendant qu'elle prend EVRA[®], on devrait réévaluer l'utilisation d'EVRA[®].

Ophtalmologique

Troubles oculaires

Les femmes enceintes ou qui utilisent des contraceptifs hormonaux peuvent présenter un œdème de la cornée, ce qui peut entraîner des troubles de la vue et modifier la tolérance à l'égard des lentilles cornéennes, surtout si ces dernières sont de type rigide. Les lentilles souples ne posent habituellement pas de problème. En présence de troubles oculaires ou d'une tolérance réduite à l'égard des lentilles, on peut conseiller un arrêt temporaire ou permanent du port des lentilles.

Considérations périopératoires

Complications thrombo-emboliques postchirurgicales

On a signalé un risque relatif deux à quatre fois plus élevé de complications thrombo-emboliques postchirurgicales chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux. Le risque relatif de thrombose veineuse chez les femmes qui présentent des affections prédisposantes est deux fois plus élevé que chez celles qui n'en ont pas.

Il faut interrompre l'utilisation des contraceptifs hormonaux et employer une autre méthode de contraception au moins quatre semaines avant une intervention chirurgicale programmée d'un type associé à une augmentation du risque de thrombo-embolie, ainsi que durant une immobilisation prolongée. Il ne faut reprendre l'utilisation de contraceptifs hormonaux qu'au moment de la première menstruation après le congé de l'hôpital suite à une intervention chirurgicale ou après une immobilisation prolongée.

Psychiatrique

Troubles de l'émotivité

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

Rénal

Rétention hydro-sodée

Les contraceptifs hormonaux peuvent causer une certaine rétention hydro-sodée. On doit les prescrire avec prudence et suivre de près les patientes présentant des affections susceptibles d'être aggravées par la rétention hydro-sodée.

Fonction sexuelle/reproduction

Retour à la fertilité

Après avoir cessé d'utiliser des contraceptifs hormonaux, la femme devrait attendre au moins une première menstruation normale avant d'envisager une grossesse pour permettre de déterminer la date de conception. Dans l'intervalle, une autre méthode de contraception devrait être utilisée. Il est possible qu'un certain temps doive se passer avant qu'une femme puisse devenir enceinte après l'arrêt du timbre contraceptif, surtout si elle avait des cycles menstruels irréguliers avant d'utiliser le timbre contraceptif.

Aménorrhée

En cas d'aménorrhée, on doit écarter la possibilité d'une grossesse.

Les femmes ayant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou d'irrégularité menstruelle peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après la fin du traitement combiné aux œstroprogestatifs.

Une aménorrhée qui persiste pendant six mois ou plus après l'interruption du traitement, surtout si elle s'accompagne de galactorrhée, nécessite un examen attentif de la fonction hypothalamo-hypophysaire.

Peau

Un chloasma peut parfois survenir avec l'utilisation d'une contraception hormonale, particulièrement chez les femmes qui présentent des antécédents de masque de grossesse. Les femmes ayant une tendance au chloasma devraient éviter l'exposition au soleil et aux ultraviolets pendant la prise d'EVRA[®]. Dans bien des cas, le chloasma n'est pas complètement réversible.

Populations particulières

Femmes enceintes

Des études épidémiologiques approfondies n'ont révélé aucun risque accru de malformations congénitales chez les femmes qui avaient pris des contraceptifs oraux avant leur grossesse.

EVRA[®] est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Toutefois, s'il y a conception accidentelle au cours de l'utilisation des contraceptifs hormonaux, aucune donnée concluante n'indique que les hormones contenues dans le contraceptif nuiront au fœtus. En outre, la majorité des études récentes n'indiquent pas d'effet tératogène, en particulier en ce qui concerne les anomalies cardiaques et les malformations des membres, lorsque le contraceptif est pris par erreur au début de la grossesse⁵⁹.

Femmes qui allaitent

Chez la femme qui allaite, l'utilisation de contraceptifs hormonaux s'accompagne d'excrétion des constituants hormonaux dans le lait maternel, ce qui peut en réduire la qualité et la quantité.

Quelques effets indésirables ont été signalés chez l'enfant, y compris l'ictère et l'augmentation du volume mammaire¹⁷. On devrait conseiller à la femme qui allaite de ne pas utiliser de CHC, mais plutôt d'autres formes de contraception jusqu'à ce qu'elle ait complètement sevré l'enfant.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'EVRA[®] chez les femmes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation de ce produit avant l'apparition des premières menstruations n'est pas indiquée.

Gériatrie

Le timbre EVRA[®] n'est pas indiqué après la ménopause.

Insuffisance rénale

Aucune étude concernant EVRA[®] n'a été menée chez des femmes atteintes d'insuffisance rénale. Certaines publications ayant suggéré que la fraction non liée de l'éthinylestradiol est plus élevée dans ces cas⁵¹, on devrait surveiller les femmes atteintes d'insuffisance rénale lorsqu'elles utilisent EVRA[®].

Insuffisance hépatique

L'utilisation d'EVRA[®] est contre-indiquée pour cette population (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Surveillance et essais de laboratoire

Examen médical et suivi

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

Le premier examen de contrôle doit avoir lieu après trois mois d'utilisation des contraceptifs hormonaux. Par la suite, un examen doit être effectué au moins une fois par année, ou plus fréquemment si indiqué. Les femmes ayant de forts antécédents familiaux de cancer du sein ou présentant des nodules mammaires devraient être suivies de près. Chaque examen devrait comporter les mêmes vérifications et examens effectués au moment de l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations du Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Des événements indésirables ayant été liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés (CHC) sont énumérés ci-après. Il est probable que ces événements s'appliquent également aux contraceptifs hormonaux combinés de type transdermique tels qu'EVRA[®] (norelgestromine et éthinylestradiol).

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

- Thrombophlébite et thrombose veineuse, avec ou sans embolie
- Thrombo-embolie artérielle
- Embolie pulmonaire
- Thrombose mésentérique
- Infarctus du myocarde
- Hémorragie cérébrale
- Thrombose cérébrale

- Hypertension
- Affections de la vésicule biliaire
- Adénomes hépatiques ou tumeurs bénignes du foie
- Lésions neuro-oculaires (p. ex. thrombose rétinienne)
- Anomalies congénitales

Les réactions indésirables suivantes ont également été signalées chez des femmes prenant des contraceptifs hormonaux :

- Nausées
- Vomissements
- Symptômes gastro-intestinaux (p. ex. crampes abdominales et ballonnement)
- Saignements intermenstruels
- Microrragies
- Modification du flux menstruel
- Aménorrhée pendant et après le traitement
- Stérilité temporaire après la cessation du traitement
- Œdème
- Chloasma ou mélasmes pouvant être persistants
- Modifications des seins (sensibilité, grossissement, sécrétion)
- Modifications pondérales (perte ou gain)
- Modifications au niveau de l'érosion et de la sécrétion cervicales
- Diminution de la lactation si administrés immédiatement après l'accouchement
- Ictère cholestatique
- Migraine
- Éruption cutanée (allergique)
- Dépression
- Réduction de la tolérance aux hydrates de carbone
- Candidose vaginale
- Modification de la courbure cornéenne (accentuation)
- Intolérance aux lentilles cornéennes
- Réaction au site d'administration (voies transdermique, sous-dermique ou intramusculaire seulement)
- Symptômes rappelant ceux du syndrome prémenstruel
- Cataractes
- Névrite optique
- Thrombose rétinienne
- Chorée
- Modifications de l'appétit
- Syndrome rappelant la cystite
- Rhinite
- Céphalées
- Nervosité
- Étourdissements
- Hirsutisme
- Perte de cheveux
- Érythème multiforme

- Érythème noueux
- Éruption hémorragique
- Vaginite
- Porphyrie
- Déficience rénale
- Syndrome d'urémie hémolytique
- Phénomène de Raynaud
- Troubles auditifs
- Pancréatite
- Dysménorrhée
- Augmentation de la taille des léiomyomes utérins
- Hyperplasie endocervicale
- Changement de la libido

Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques

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

Deux essais adéquats et bien contrôlés ont démontré que l'incidence des saignements intermenstruels et des microrragies avec EVRA[®] (norelgestromine/éthinyloestradiol) est statistiquement et cliniquement comparable à celle que l'on observe avec les comprimés CYCLEN[®] (norgestimate/éthinyloestradiol) et TRIPHASIL[®] (lévonorgestrel/éthinyloestradiol)

Le tableau suivant présente les événements indésirables les plus courants survenus au cours de l'utilisation d'EVRA[®] chez ≥ 1 % des sujets, signalés dans le cadre de trois essais cliniques (n = 3 330), dont deux ont comparé EVRA[®] à un contraceptif oral et le troisième a évalué seulement EVRA[®]. Les événements indésirables survenus en cours de traitement comprennent tous les événements indésirables ayant été signalés dans les trois essais cliniques par des femmes utilisant EVRA[®], sans que l'investigateur tienne compte de l'existence ou non d'un lien causal avec l'emploi d'EVRA[®].

Tableau 1.2 : Incidence (% de patients) des événements indésirables survenus en cours de traitement dans trois études

Système organique	EVRA® (n = 3 330) (%)
Affections gastro-intestinales	nausées (17 %), douleur abdominale (9 %), vomissements (5 %), diarrhée (4 %), dyspepsie (2 %), flatulence (2 %), gastro-entérite (2 %), douleur dentaire (1 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	réaction au point d'application (17 %), symptômes pseudo-grippaux (7 %), fatigue (3 %), blessure (3 %), fièvre (2 %), malaise (1 %)
Affections du système immunitaire	allergie (1 %)
Infections et infestations	candidose (3 %), otite moyenne (1 %)
Investigations	prise de poids (3 %), frottis cervico-vaginal positif (1 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	douleur dorsale (5 %), myalgie (2 %), trouble tendineux (1 %)
Affections du système nerveux	céphalées (21 %), étourdissements (3 %), migraine (3 %)
Affections psychiatriques	labilité émotionnelle (4 %), dépression (3 %), diminution de la libido (1 %)
Affections du rein et des voies urinaires	infection urinaire (2 %), cystite (1 %)
Affections des organes de reproduction et du sein	inconfort mammaire (17 %), dysménorrhée (10 %), vaginite (5 %), douleur mammaire chez la femme (4 %), saignements intermenstruels (3 %), ménorragie (3 %), engorgement mammaire (2 %), augmentation du volume mammaire (2 %), leucorrhée (2 %), adénofibrome du sein (1 %), trouble menstruel (1 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	infection des voies respiratoires supérieures (10 %), pharyngite (5 %), sinusite (5 %), bronchite (2 %), toux (1 %), rhinite (1 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	prurit (4 %), acné (3 %), éruption cutanée (2 %), prurit génital (1 %)

Événements indésirables peu courants survenus en cours de traitement pendant des essais cliniques (< 1 % des sujets)

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie, granulocytopénie, leucopénie, leucocytose, lymphadénopathie, monocytose, anomalie des plaquettes, thrombopénie

Affections cardiaques : angine de poitrine, bradycardie, œdème déclive, hypertension, hypotension, palpitations, tachycardie

Affections de l'oreille et du labyrinthe : troubles auditifs sans autre précision, otalgie, acouphènes, trouble vestibulaire

Affections endocriniennes : goitre, hyperprolactinémie, hypothyroïdie

Affections oculaires : coloration anormale de la conjonctive, conjonctivite, ulcération cornéenne, exophtalmie, anomalie des yeux, douleur oculaire, rétraction des paupières, myopie, décollement de la rétine, vision anormale, xérophtalmie

Affections gastro-intestinales : abdomen distendu, colite, constipation, énanthème, entérite, gastrite, trouble gastro-intestinal sans autre précision, reflux gastro-œsophagien, saignement des gencives, gingivite, glossite, hémorroïdes, bouche sèche, paradontopathie, trouble rectal, augmentation de la salivation, stomatite ulcéromembraneuse, altération du goût, ténésme, carie dentaire, trouble dentaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, douleur thoracique, cellulite au point d'application, œdème du visage, bouffées vasomotrices, œdème, œdème généralisé, œdème périphérique, douleur, rigor, syncope, soif, tolérance réduite

Affections hépatobiliaires : cholécystite, cholélithiase, anomalie de la fonction hépatique

Affections du système immunitaire : réaction allergique, vascularite allergique

Infections et infestations : abcès, herpes simplex, zona, infection, infection bactérienne, infection fongique, infection virale

Investigations : élévation des taux de globulines, élévation de l'ASAT, élévation de l'ALAT, perte de poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : intolérance à l'alcool, anorexie, augmentation de l'appétit, déshydratation, diabète sucré, trouble lipidique, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypertriglycémie, hypoglycémie, œdème des jambes, obésité

Affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : arthralgie, arthropathie, arthrose, bursite, crampes dans les jambes, douleur dans les jambes, faiblesse musculaire, myosite, ostéome, douleurs du squelette, tendinite, torticolis

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées : néoplasme mammaire bénin, polype du col utérin, carcinome du col utérin localisé, lipome, mélanome malin, néoplasme sans autre précision, névrome, kyste ovarien, phéochromocytome, néoplasme cutané malin, kyste thyroïdien, fibrome utérin

Affections du système nerveux : convulsions, anomalie de la coordination, dysphonie, hémiparésie, hypertonie, hypoesthésie, hypotonie, méningite, aggravation de la migraine, névralgie, paresthésie, stupeur, tremblements, vertige

Affections psychiatriques : amnésie, anxiété, apathie, pleurs anormaux, dépersonnalisation, dépression aggravée, dyspareunie, insomnie, augmentation de la libido, nervosité, paronirrie, psychose maniacodépressive, troubles du sommeil, somnolence, tentative de suicide

Affections du rein et des voies urinaires : dysurie, miction fréquente, pyélonéphrite, calcul rénal, douleur rénale, strangurie, trouble de l'urètre, incontinence urinaire, urine anormale

Affections des organes de reproduction et du sein : atrophie mammaire, dysplasie cervicale, cervicite, lésion du col utérin, endométriose, ulcération génitale, lactation non puerpérale, mastite, trouble des ovaires, inflammation pelvienne, douleur du périnée féminin, troubles utérins sans autre précision, spasme utérin, hémorragie vaginale, trouble vulvaire, saignement de retrait

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : asthme, bronchospasme, dyspnée, laryngite, pleurésie, pneumonie, stridor

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, éruption bulleuse, chloasma, dermatite, dermatite de contact, eczéma, folliculite, furonculose, hypertrichose, mélanose, trouble des ongles, paronychie, réaction allergique de photosensibilité, réaction de photosensibilité, anomalies de la pigmentation, psoriasis, purpura, éruption érythémateuse, éruption maculopapulaire, séborrhée, peau moite et froide, dépigmentation de la peau, dyschromies cutanées, trouble cutané, sécheresse de la peau, troubles des glandes sudoripares, sudation accrue, urticaire, vascularite allergique, verrues

Caractéristiques socio-environnementales : toxicomanie

Affections vasculaires : anévrisme, épistaxis, bouffées vasomotrices, hématome, ischémie périphérique, phlébite, embolie pulmonaire, purpura allergique, thrombophlébite, thrombophlébite superficielle, trouble vasculaire, thrombose artérielle des jambes, vascularite, trouble veineux, distension veineuse, douleur veineuse, varices

Effets indésirables du médicament déterminés depuis la commercialisation

En plus des événements indésirables observés dans le cadre des essais cliniques et énumérés ci-dessus, les manifestations suivantes correspondent à d'autres événements indésirables graves et inattendus ayant été signalés par des utilisatrices d'EVRA[®] après la mise sur le marché du produit. Ces événements indésirables ont été compilés à partir de rapports spontanés et sont énumérés ci-après sans tenir compte de la fréquence ou d'un rapport causal ou non avec EVRA[®].

Affections hématologiques et du système lymphatique : syndrome hémolytique et urémique, purpura thrombopénique idiopathique, anémie ferriprive

Affections cardiaques : syndrome coronarien aigu, arythmie, tachycardie atriale, insuffisance cardiaque, athérosclérose coronarienne, dissection coronarienne (à issue fatale), thrombus intracardiaque, infarctus du myocarde, myocardite (à issue fatale), épanchement péricardique, tachycardie sinusale, tachycardie supraventriculaire

Affections congénitales, familiales et génétiques : communication interauriculaire, bec-de-lièvre, fente palatine, anomalie musculosquelettique congénitale, kyste ovarien dermoïde, tétralogie de Fallot, malformation des membres, malformation du crâne, communication interventriculaire

Affections de l'oreille et du labyrinthe : mal des transports, otospongiose

Affections endocriniennes : trouble thyroïdien

Affections oculaires : amaurose fugace, cécité, cécité transitoire, cécité unilatérale, cataracte, intolérance aux lentilles cornéennes, néovascularisation cornéenne, diplopie, sécheresse oculaire, trouble oculaire, irritation oculaire, hémorragie oculaire, gonflement oculaire, iritis, mydriase, gêne oculaire, hyperémie oculaire, ictère oculaire, trouble du nerf optique, œdème papillaire, photophobie, thrombose rétinienne, vision trouble, acuité visuelle réduite, troubles de la vision

Affections gastro-intestinales : gêne abdominale, distension abdominale, ascite, colite ulcéreuse, œdème buccal, trouble gastrique, œdème gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, douleur gastro-intestinale, reflux gastro-œsophagien, hypoesthésie buccale, ischémie intestinale, obstruction intestinale, syndrome du côlon irritable, vésication de la muqueuse buccale, trouble pancréatique, pancréatite, hémorragie rectale, gêne gastrique, hernie ombilicale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : abasie, brûlure au point d'application, dermatite au point d'application, coloration anormale au point d'application, érythème au point d'application, irritation au point d'application, douleur au point d'application, réaction de photosensibilité au point d'application, prurit au point d'application, gonflement au point d'application, urticaire au point d'application, gêne thoracique, frissons, rupture d'un kyste, décès, difficulté à marcher, progression de la maladie, inefficacité du médicament, interaction médicamenteuse, syndrome de sevrage du médicament, dysplasie, sensation de malaise, sensation de froid, sensation de chaud et de froid, sensation d'agitation, sensation de changement de température corporelle, trouble de la démarche, hernie, faim, irritabilité, gonflement localisé, gonflement, intolérance à la température, réponse thérapeutique retardée

Affections hépatobiliaires : cholestase, trouble de la vésicule biliaire, cirrhose hépatique, insuffisance hépatique, douleur hépatique, hépatite, dommage hépatocellulaire, hépatomégalie, ictère, trouble du foie, thrombose de la veine porte

Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde, trouble auto-immunitaire, allergie alimentaire, hypersensibilité, sarcoïdose

Infections et infestations : infection par streptocoque alpha-hémolytique, appendicite, abcès au sein, thrombose du sinus caverneux, cellulite, infection auriculaire, encéphalite virale (à issue fatale), infection urinaire par *Escherichia*, gastroentérite virale, infection gastro-intestinale, mononucléose infectieuse, grippe, abcès articulaire, rhinopharyngite, ostéomyélite, maladie pelvienne inflammatoire, pneumonie, infection des voies respiratoires, embolie septique, choc septique, infection cutanée, infection staphylococcique, infection streptococcique, amygdalite, candidose vaginale, infection vaginale, vaginite bactérienne, mycose vulvovaginale

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : lésion du plexus brachial, traumatisme crânien fermé, collapsus pulmonaire, commotion, contusion, erreur d'administration du médicament, exposition au médicament pendant la grossesse, exposition au médicament par le lait maternel, chute, schéma posologique inapproprié, complication au point d'incision, mésusage intentionnel, entorse articulaire, lésion aux membres, erreur de médicament,

surdosage, accident automobile, fracture de fatigue, fracture de poignet

Investigations : élévation de l'alanine aminotransférase, test positif des anticorps antithyroïdiens, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation du cholestérol sanguin, élévation de la créatine phosphokinase sanguine, élévation de la glycémie, élévation de la lactate déshydrogénase, élévation de la pression artérielle, anomalies des examens sanguins, élévation des triglycérides du sang, élévation des enzymes cardiaques, anomalies de l'électrocardiogramme, anomalies de l'onde T à l'ECG, diminution de la fréquence cardiaque fœtale, anomalies de l'hémoglobine, diminution du taux d'hémoglobine, diminution de la fréquence cardiaque, élévation de la fréquence cardiaque, irrégularité de la fréquence cardiaque, élévation des enzymes hépatiques, élévation de la pression intraoculaire, anomalies des tests de la fonction hépatique, élévation du taux de sédimentation des érythrocytes, anomalie du frottis cervico-vaginal, anomalies des tests de la fonction thyroïdienne

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, appétit diminué, diabète non insulino-dépendant, rétention hydrique, intolérance aux aliments, diabète gestationnel, hypokaliémie, appétit augmenté, carence en fer

Affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : douleur osseuse, douleur au flanc, douleur à l'aîne, épanchement articulaire, gonflement articulaire, spasme musculaire, raideur musculaire, secousses musculaires, douleur dans les membres, rhabdomyolyse, syndrome de la coiffe des rotateurs, sensation de pesanteur, douleur à l'épaule

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées : môle hydatiforme bénigne, néoplasme cérébral, carcinome du col utérin, cancer du côlon de stade II, néoplasme du côlon, adénofibrome du sein, fibromatose, hyperplasie nodulaire focale, carcinome gastro-intestinal, néoplasme hépatique, néoplasme malin, cancer de l'ovaire, néoplasme péritonéal, néoplasme rénal, tératome bénin, cancer de la thyroïde

Troubles du système nerveux : amnésie, thrombose de l'artère basilaire, hypertension intracrânienne bénigne, sensation de brûlure, sténose carotidienne, occlusion artérielle cérébrale, hémorragie cérébrale, infarctus cérébral, thrombose cérébrale, thrombose veineuse cérébrale (à issue fatale), accident vasculaire cérébral (à issue fatale), coma, niveau de conscience diminué, dysarthrie, dysgueusie, dyskinésie, encéphalite, paralysie faciale, parésie faciale, fourmillement, crise tonico-clonique, hémiparésie, attaque cérébrale hémorragique, anévrisme intracrânien, thrombose du sinus veineux intracrânien, accident ischémique cérébral, léthargie, perte de conscience, déficience mentale, migraine avec aura, monoparésie, sclérose en plaques, rechute de sclérose en plaques, trouble du système nerveux, névrite optique, crises épileptiques de type petit mal, polyneuropathie, céphalée sinusale, somnolence, trouble du langage, hémorragie sous-arachnoïdienne, thrombose du sinus sagittal supérieur, syncope, attaque cérébrale, accident ischémique transitoire, thrombose du sinus transverse, rétrécissement concentrique du champ visuel, lacune du champ visuel

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales : produit de conception anormal, avortement, avortement incomplet, avortement manqué, avortement spontané, menace d'avortement, hémorragie ante-partum, dégénérescence de l'ovule, grossesse extra-utérine, trouble du fœtus, retard de croissance intra-utérine, mort intra-utérine, oligoamnios, placenta

previa, insuffisance placentaire, hémorragie post-partum, toxémie prééclampsique, grossesse, hypertension causée par la grossesse, accouchement prématuré, séparation prématurée du placenta, grossesse extra-utérine (avec rupture), grossesse gémellaire, grossesse non planifiée

Affections psychiatriques : comportement anormal, psychose aiguë, labilité affective, agressivité, colère, trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, trouble bipolaire, suicide accompli, état de confusion mentale, baisse de l'intérêt, humeur dépressive, trouble du langage expressif, hallucinations (auditives, visuelles), idées homicidaires, altération thymique, changements d'humeur, cauchemar, attaque de panique, changement de personnalité, stress, idées suicidaires

Affections du rein et des voies urinaires : chromaturie, trouble rénal, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, kyste urétral

Affections des organes de reproduction et du sein : adénomyose, aménorrhée, écoulement mammaire, trouble mammaire, dysplasie mammaire, masse au sein, gonflement des seins, sensibilité des seins, galactorrhée, écoulement génital, éruption génitale, hypertrophie mammaire, hypoménorrhée, infertilité, ménométrorragie, oligoménorrhée, douleur lors de l'ovulation, gêne pelvienne, douleur pelvienne, polyménorrhée, syndrome prémenstruel, trouble des voies de reproduction, kyste utérin, hémorragie utérine, trouble vaginal, lésion vaginale, saignement de retrait irrégulier

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : syndrome de détresse respiratoire aigu, dyspnée, condensation pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire néonatal, œdème pharyngien, douleur pharyngolaryngée, gêne pharyngienne, hémorragie alvéolaire (à issue fatale), congestion pulmonaire, œdème pulmonaire (à issue fatale), hémorragie alvéolaire, embolie pulmonaire (à issue fatale), hypertension pulmonaire, infarctus pulmonaire, thrombose pulmonaire, trouble respiratoire, insuffisance respiratoire, trouble sinusal, apnée du sommeil, trouble des amygdales

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : œdème de Quincke, dermatite allergique, érythème noueux, hyperhidrose, sudations nocturnes, trouble de la pigmentation, prurit généralisé, pyoderma gangrenosum, éruption généralisée, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, dermatite séborrhéique, irritation cutanée, réaction cutanée, gonflement du visage, urticaire généralisé, jaunissement de la peau

Actes médicaux et chirurgicaux : induction d'un avortement, appendicectomie, chirurgie dentaire, chirurgie au pied, chirurgie de la vésicule, hospitalisation, hystérectomie, lipectomie, chirurgie plastique, ablation des calculs rénaux, salpingo-ovariectomie, chirurgie, sympathectomie

Affections vasculaires : angiopathie, thrombose artérielle, thrombose du sinus caverneux, collapsus circulatoire, thrombose veineuse profonde (à issue fatale), hypertension diastolique, embolie, hémorragie, thrombose de l'artère iliaque, thrombose de la veine jugulaire, hypertension maligne, hypotension orthostatique, pâleur, phénomène de Raynaud, thrombose (à issue fatale), angéite nécrosante (à issue fatale), thrombose veineuse, thrombose veineuse dans un membre.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'administration concomitante de contraceptifs **oraux** avec d'autres médicaments peut modifier la réponse à l'un ou l'autre agent (voir Tableau 1.3 et Tableau 1.4). Des interactions médicamenteuses semblables sont probables avec le système transdermique. Avant de prescrire des contraceptifs hormonaux, il est important d'évaluer tous les médicaments d'ordonnance et en vente libre que prend une patiente.

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

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

Tableau 1.3 : Médicaments pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Mécanisme hypothétique	Intervention suggérée
Antiacides		Diminution de l'absorption intestinale des progestatifs.	Espacer de deux heures la prise de ces médicaments.
Anticonvulsivants	Carbamazépine Acétate d'eslicarbazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Rufinamide Topiramate	Induction des enzymes microsomaux hépatiques. Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la liaison des progestatifs et de l'éthinylestradiol à la globuline liant les hormones sexuelles.	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (50 µg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode.
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation entérohépatique, hyperactivité intestinale.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Rifabutine Rifampicine	Accélération du métabolisme des progestatifs. Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode.
	Chloramphénicol Métrondazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomaux hépatiques. Perturbation de la circulation entérohépatique.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux, augmentant ainsi le risque d'ictère cholestatique.	
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode.
Hypo-cholestérolémiants	Cholestyramine	Peut accélérer l'élimination et altérer l'efficacité.	
	Clofibrate	Diminution de taux sériques élevés de triglycérides et de cholestérol; ce qui réduit l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs du CYP3A administrés en association avec des médicaments contre le VIH/sida	Cobicistat	Peut réduire l'efficacité des contraceptifs à base d'œstrogène.	Utiliser une autre association de médicaments ou une autre méthode.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Nelfinavir Ritonavir Inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Inhibiteurs non	Névirapine	Induction des enzymes microsomaux	Utiliser un autre médicament ou

Tableau 1.3 : Médicaments pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Mécanisme hypothétique	Intervention suggérée
nucléosidiques de la transcriptase inverse		hépatiques.	une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Benzodiazépines Barbituriques Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode ou des contraceptifs oraux à dose plus élevée.
Autres médicaments	Phénylbutazone Antihistaminiques Analgésiques Antimigraineux Vitamine E Modafinil	On a signalé une réduction non confirmée de l'efficacité des contraceptifs oraux.	
	Bosentan	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Envisager de passer à une méthode contraceptive non hormonale ou ajouter une méthode de barrière à la contraception orale.
	(fos)aprépitant	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.	Utiliser une autre méthode.

Antibiotiques :

On a signalé des cas de grossesse lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux en même temps que des antibiotiques, mais des études cliniques sur la pharmacocinétique n'ont pas montré d'effets concordants exercés par les antibiotiques sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes synthétiques. Dans une étude pharmacocinétique d'interaction médicamenteuse, l'administration orale de chlorhydrate de tétracycline à la dose de 500 mg quatre fois par jour, pendant les trois jours précédant le port d'ORTHO EVRA® et pendant sept jours durant le port d'ORTHO EVRA® (préparation d'EVRA® [norelgestromine et éthinylestradiol] commercialisée aux États-Unis) n'a pas influencé de manière significative les paramètres pharmacocinétiques de la norelgestromine et de l'éthinylestradiol.

Tableau 1.4 : Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol et d'acétaldéhyde.	Utiliser avec prudence.
Alpha-2-adrénergiques	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Efficacité diminuée par les contraceptifs oraux, qui augmentent les facteurs de coagulation. Chez certaines patientes toutefois, l'effet peut être potentialisé.	Utiliser une autre méthode.
Anticonvulsivants	Tous	L'œstrogène peut augmenter le risque de crise convulsive.	Utiliser une autre méthode.
	Lamotrigine	Une diminution significative des taux de lamotrigine (due à l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine) peut	Modifier la dose du médicament si nécessaire ¹³ .

Tableau 1.4 : Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
		donner lieu à des percées convulsives.	
Médicaments antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent altérer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utiliser des œstrogénostatifs à faible dose ou une autre méthode. Surveiller la glycémie.
Hypotenseurs	Guanéthidine et méthyl dopa	Les œstrogènes sont responsables d'une rétention sodique; les progestatifs n'ont aucun effet.	Utiliser des contraceptifs oraux à faible dose d'œstrogène ou utiliser une autre méthode.
	Bêtabloquants	Augmentation de l'effet du médicament (ralentissement du métabolisme).	Modifier la dose du médicament au besoin. Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Accélération du métabolisme et de la clairance rénale.	Il sera peut-être nécessaire d'augmenter la dose du médicament.
	Antipyrine	Altération du métabolisme.	Diminuer la dose du médicament.
	AAS	L'AAS peut avoir moins d'effet chez les utilisatrices de contraceptifs oraux à court terme.	Les patientes recevant un traitement à long terme à l'AAS peuvent nécessiter qu'on en augmente la dose.
	Acide salicylique	Réduction possible des taux plasmatiques (en raison de l'induction de la glucuronidation).	Utiliser avec prudence.
Acide aminocaproïque		Théoriquement, un état d'hypercoagulabilité peut survenir parce que les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter d'utiliser ces deux médicaments en même temps.
Bêtamimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Modifier la dose du médicament au besoin. L'arrêt des contraceptifs oraux peut entraîner une activité excessive du médicament.
Caféine		Accroissement des effets de la caféine par suite d'une altération du métabolisme hépatique de la caféine par les contraceptifs oraux.	Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes	Prednisone Prednisolone	Augmentation importante des taux sériques.	Il faudra peut-être diminuer la dose.
Cyclosporine		Il peut y avoir augmentation de la concentration de cyclosporine et hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourra être nécessaire de diminuer la dose de cyclosporine.

Tableau 1.4 : Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux (suite)

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Acide folique		On a signalé que les contraceptifs oraux altéraient le métabolisme des folates.	Il faudra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément.
Mépidéridine		Possibilité d'une augmentation de l'effet analgésique et d'une dépression du SNC par suite d'un ralentissement du métabolisme de la mépidéridine.	Utiliser cette combinaison avec prudence.
Morphine		Possible diminution des taux de morphine (en raison de l'induction de la glucuronidation).	Utiliser avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments semblables	Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémique de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou utiliser des contraceptifs oraux à plus faible dose. Si une galactorrhée ou une hyperprolactinémie se présente, utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs de la pompe à protons	Oméprazole	Augmentation possible des taux plasmatiques d'oméprazole (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam Témazépam	Effet accru (accélération du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Diminution de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les taux de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (peut-être d'autres)	Accroissement des effets secondaires, p. ex. dépression.	Utiliser avec prudence.
Vitamine B ₁₂		On a signalé que les contraceptifs oraux réduisent le taux de vitamine B ₁₂ dans le sérum.	Il pourra être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou de prendre un supplément.
Autre	Sélégiline	Augmentation possible des taux plasmatiques de sélégiline (en raison de l'inhibition du CYP).	Éviter l'emploi concomitant de ce médicament.
	Tizanidine	Augmentation possible des taux plasmatiques de tizanidine (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence.
	Voriconazole	Augmentation possible des taux plasmatiques de voriconazole (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence.

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

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

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

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

Coadministration contre-indiquée

On a observé des élévations des taux d'ALT 5 à > 20 fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez les sujets féminins en bonne santé et les femmes infectées par le VHC utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol comme les CHC avec l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir avec ou sans dasabuvir (produits médicaux antiviraux à action directe) (voir

CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

Une interaction possible a été suggérée entre les contraceptifs hormonaux et le millepertuis (herbe de Saint-Jean), un supplément à base de plantes, d'après certains rapports d'utilisatrices de contraceptifs oraux qui ont eu des saignements intermenstruels peu après avoir commencé à prendre du millepertuis. Des grossesses ont été signalées par des utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés qui ont pris en même temps une forme ou une autre de millepertuis.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Interactions lors des essais de laboratoire

Les contraceptifs hormonaux peuvent influencer sur certaines épreuves fonctionnelles endocriniennes et hépatiques, et sur certains composants du sang :

Tests de coagulation

Facteurs II, VII, IX, X, XII et XIII
Facteur VIII
Agrégation et adhérence des plaquettes

Augmentation
Légère augmentation
Légère augmentation en présence d'agents
agrégants courants
Augmentation
Légère augmentation
Diminution
Légère diminution
Augmentation

Fibrinogène
Plasminogène
Protéine S
Antithrombine III
Temps de prothrombine

Tests de la fonction thyroïdienne

Iode protéique (PBI)
Thyroxine sérique totale (T₄)

Augmentation
Augmentation

Thyrotropine (TSH)
Captage de la T₃ libre
Concentration de la T₄ libre

Aucun changement
Diminution, reflétant l'augmentation de la TBG
Aucun changement

Tests divers

Autres protéines de liaison

Élévation possible du taux sérique

Globulines liant les hormones sexuelles
(SHBG)

Augmentation menant à l'élévation du niveau
total de stéroïdes sexuels et de corticostéroïdes
endogènes en circulation; cependant les taux de
protéines libres ou biologiquement actives
diminuent ou restent inchangés

Cholestérol HDL
Cholestérol total
Cholestérol LDL
Triglycérides
Rapport HDL/LDL

Augmentation possible
Augmentation possible
Augmentation possible
Augmentation possible
Peut rester inchangé

Tolérance au glucose

Diminution possible

Taux sériques de folates

Peuvent être réduits par les contraceptifs
hormonaux, ce qui peut être significatif sur le
plan clinique si une femme devient enceinte
peu après avoir cessé d'utiliser des
contraceptifs hormonaux

Réponse insulémique
Réponse du peptide C

Augmentation légère à modérée
Augmentation légère à modérée

Prélèvements de tissus

Lorsqu'on demande à un anatomopathologiste d'examiner un frottis vaginal et/ou un prélèvement obtenu par suite d'une intervention chirurgicale, on doit l'informer du fait que le prélèvement provient d'une femme qui utilise des contraceptifs hormonaux.

Effets du médicament sur le style de vie

Lorsque l'utilisation d'EVRA[®] a été étudiée dans les conditions d'un club de santé (possédant sauna, bain tourbillon et tapis roulant), on a signalé une légère augmentation tant de la concentration à l'état d'équilibre (C_{ss}) que de l'aire sous la courbe (ASC) de l'éthinylestradiol; cependant, les valeurs de la C_{ss} après ces traitements se situaient à l'intérieur de l'intervalle de référence. La portée clinique de ces constatations est inconnue. Étant donné le risque théorique d'exposition accrue à l'éthinylestradiol, on devrait informer toutes les femmes utilisatrices d'éviter d'exposer le point d'application du timbre EVRA[®] à des sources directes de chaleur externe telles que : coussins chauffants, couvertures chauffantes, matelas d'eau chauffés, lampes chauffantes, bouillottes, saunas, bains à remous chauds, exposition intensive au soleil, etc. (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique, Absorption**).

AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES CONTRACEPTIFS HORMONAUX

Outre la contraception, on a signalé plusieurs avantages pour la santé associés à l'utilisation des contraceptifs hormonaux.

1. Les contraceptifs hormonaux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'endomètre et des ovaires.
2. Les contraceptifs hormonaux réduisent la probabilité des affections bénignes du sein, ce qui réduit le nombre de biopsies du sein.
3. Les contraceptifs hormonaux réduisent la probabilité de kystes ovariens fonctionnels.
4. Les utilisatrices de contraceptifs hormonaux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive.
5. L'utilisation des contraceptifs hormonaux peut réduire la sévérité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel et atténuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres affections liées aux hormones androgènes.
6. Les contraceptifs hormonaux réduisent l'incidence de maladie inflammatoire pelvienne aiguë et, par conséquent, le risque de grossesse ectopique.
7. Les contraceptifs hormonaux ont un potentiel d'effets bénéfiques sur l'endométriose.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Pour produire une efficacité contraceptive maximale, le système transdermique EVRA[®] (norelgestromine et éthinylestradiol) doit être utilisé exactement de la façon prescrite. Pour des instructions détaillées permettant de bien expliquer aux patientes comment utiliser correctement le système, voir *Monographie de produit, PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR*.

Posologie recommandée et modification posologique

Aperçu général du système transdermique de contraception

Ce système est fondé sur un cycle de 28 jours (4 semaines). Un nouveau timbre est appliqué chaque semaine pendant trois semaines (21 jours au total); aucun timbre n'est appliqué durant la Semaine 4. On peut s'attendre à un saignement de retrait durant cette période.

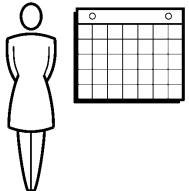
Chaque nouveau timbre sera donc appliqué le même jour de la semaine. Ce jour-là sera le « Jour de changement du timbre ». Par exemple, si on applique le premier timbre un lundi, tous les timbres subséquents devront être appliqués un lundi. Il ne faut porter qu'un seul timbre à la fois.


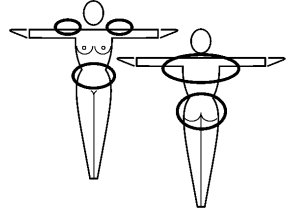
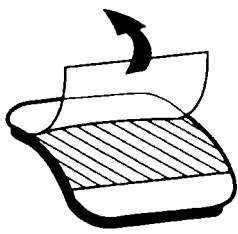

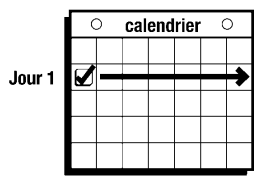
Le timbre EVRA[®] ne doit pas être coupé, endommagé ou modifié de quelque façon que ce soit. Le fait de couper ou endommager le timbre EVRA[®], ou de modifier ses dimensions, peut en diminuer l'efficacité contraceptive.

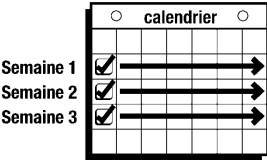
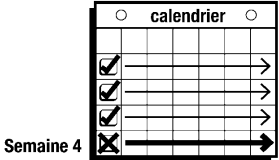
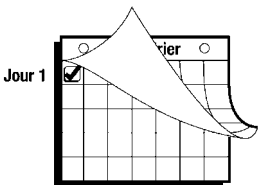
Le lendemain du jour correspondant à la fin de la Semaine 4, on commence un nouveau cycle de quatre semaines en appliquant un nouveau timbre. On ne doit en aucun cas laisser passer plus de sept jours sans timbre entre les cycles posologiques.

Des essais cliniques ont démontré que les patientes qui avaient été randomisées pour recevoir EVRA[®] ont pu observer le schéma posologique hebdomadaire plus facilement que celles qui devaient prendre chaque jour un contraceptif oral (voir *Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES*).

Mode d'emploi

1 	Si la patiente commence à utiliser EVRA [®] pour la première fois , elle doit attendre le premier jour de sa menstruation . Elle peut choisir un début Premier jour ou un début Dimanche (voir ci-dessous). Le jour où elle appliquera son premier timbre sera le Jour 1. Son « Jour de changement du timbre » sera ce jour-là chaque semaine.
2	<ul style="list-style-type: none">• Pour un début Premier jour : la patiente doit appliquer son premier timbre pendant les premières 24 heures de sa menstruation. OU <ul style="list-style-type: none">• Pour un début Dimanche : la patiente doit appliquer son premier timbre le premier dimanche qui suit le début de sa menstruation.

<p>CHOISISSEZ UNE OPTION :</p>  <p><input type="checkbox"/> Début Premier jour ou <input type="checkbox"/> Début Dimanche</p>	<p>Elle doit utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant la première semaine du premier cycle seulement. Si la menstruation commence un dimanche, le premier timbre doit être appliqué ce jour même. Aucune méthode de contraception supplémentaire n'est nécessaire.</p> <p>Tant pour un début Premier jour que pour un début Dimanche : un contraceptif non hormonal (comme un condom ou un diaphragme) doit être utilisé en même temps pendant les 7 premiers jours consécutifs du premier cycle de traitement.</p>
<p>3</p> 	<p>Où appliquer le timbre. Le timbre doit être appliqué sur une peau sans poil, saine, propre, sèche et intacte, au niveau des fesses, de l'abdomen, de la partie supéro-externe du bras ou du haut du torse, à un endroit où il n'y aura pas de frottement avec des vêtements ajustés. Il ne faut pas appliquer EVRA® sur une peau rouge, irritée ou coupée, ni le mettre sur les seins.</p> <p>Pour éviter toute interférence avec les propriétés adhésives d'EVRA®, il ne faut pas mettre de maquillage, de crème, de lotion, de poudre ou d'autre produit topique sur la peau à l'endroit où le timbre EVRA® est présentement appliqué ou sera appliqué prochainement.</p>
<p>4</p> 	<p>Application du timbre EVRA®</p> <p>On ouvre la pochette en papier d'aluminium en la déchirant le long du bord avec les doigts. On saisit fermement un coin du timbre et on le sort de la pochette avec précaution. Un timbre peut parfois coller à l'intérieur de la pochette - la patiente doit faire attention de ne pas retirer par mégarde la garniture transparente en sortant le timbre. On enlève ensuite la moitié de la garniture protectrice transparente. La patiente doit éviter de toucher la surface adhésive du timbre.</p>
<p>5</p> 	<p>On place le timbre sur la peau et on enlève l'autre moitié de la garniture. La patiente doit appuyer fermement sur le timbre avec la paume de la main pendant 10 secondes, en s'assurant que les bords adhèrent bien. Elle doit vérifier chaque jour que son timbre est bien collé.</p>
<p>6</p> 	<p>Le timbre se porte pendant 7 jours (une semaine). Le Jour de changement du timbre, le Jour 8, on enlève le timbre usagé et on en applique immédiatement un nouveau. Le timbre usagé renferme encore des hormones actives – il faut le plier soigneusement en deux, de sorte qu'il adhère à lui-même, avant de le jeter.</p>
<p>7</p>	<p>Un nouveau timbre est appliqué la Semaine 2 (Jour 8) et à nouveau la Semaine 3 (Jour 15), le Jour de changement du timbre habituel. Le changement de timbre peut se faire à n'importe quel moment le Jour de changement. Les timbres EVRA® consécutifs doivent être appliqués à un endroit différent de la peau pour éviter toute irritation éventuelle,</p>

	<p>bien qu'on puisse utiliser la même région anatomique.</p>
<p>8</p> 	<p>La Semaine 4 est une semaine sans timbre (Jour 22 à Jour 28) qui termine le cycle contraceptif de quatre semaines. La menstruation devrait survenir cette semaine-là.</p>
<p>9</p> 	<p>Le cycle suivant de quatre semaines commence par l'application d'un nouveau timbre le Jour de changement du timbre habituel, le lendemain du Jour 28, quel que soit le jour du début ou de la fin de la menstruation.</p> <p>On ne doit en aucun cas laisser passer plus de 7 jours sans timbre entre les cycles posologiques.</p>

L'adhésivité du timbre a été évaluée indirectement par les taux de remplacement en cas de décollement partiel ou complet. L'expérience avec plus de 70 000 timbres EVRA[®] portés à des fins de contraception pendant 6 à 13 cycles a montré que 4,7 % des timbres ont été remplacés, soit parce qu'ils s'étaient complètement décollés (1,8 %), soit parce qu'ils s'étaient décollés partiellement (2,9 %). De même, dans une petite étude sur le port du timbre dans des conditions d'effort physique intense, de température et d'humidité variables, moins de 2 % des timbres ont été remplacés en raison d'un décollement complet ou partiel.

Si les extrémités du timbre EVRA[®] se soulèvent ou que le timbre se décolle complètement et reste décollé, l'apport de médicament sera insuffisant.

Si EVRA[®] reste décollé, même partiellement :

- **pendant moins d'un jour (au maximum 24 heures)**, l'utilisatrice doit le réappliquer au même endroit ou le remplacer immédiatement par un nouveau timbre EVRA[®]. Aucune méthode de contraception supplémentaire n'est nécessaire. Le prochain timbre EVRA[®] doit être appliqué le Jour de changement du timbre habituel.
- **pendant plus d'un jour (> 24 heures) OU si l'utilisatrice ne sait pas exactement depuis combien de temps le timbre s'est soulevé ou décollé, elle pourrait ne pas être protégée d'une grossesse.** L'utilisatrice doit arrêter le cycle de contraception en cours et commencer immédiatement un nouveau cycle en appliquant un nouveau timbre EVRA[®]. Elle a maintenant un nouveau Jour 1 et un nouveau Jour de changement du timbre. Elle doit utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant la première semaine du nouveau cycle seulement.

Il ne faut pas réappliquer un timbre s'il ne colle plus, s'il adhère à lui-même ou à une autre surface, si un corps étranger s'y est collé ou s'il s'est déjà décollé partiellement ou complètement auparavant. Si un timbre ne peut pas être remis en place, il faut appliquer immédiatement un nouveau timbre. Il ne faut utiliser aucun ruban adhésif ni bandage pour maintenir le timbre EVRA® en place.

Si la patiente oublie de changer son timbre :

- **au début d'un cycle de timbres (Semaine 1/Jour 1), l'utilisatrice pourrait ne pas être protégée d'une grossesse.** L'utilisatrice doit appliquer le premier timbre de son nouveau cycle aussitôt qu'elle s'en aperçoit. Elle a maintenant un nouveau Jour de changement du timbre et un nouveau Jour 1. Une méthode de contraception non hormonale doit être utilisée en concomitance pendant les 7 premiers jours du nouveau cycle. Si un rapport sexuel a eu lieu pendant un tel intervalle prolongé sans timbre, il faut envisager la possibilité de fécondation.
- **au milieu d'un cycle de timbres (Semaine 2/Jour 8 ou Semaine 3/Jour 15) :**
 - **pendant un ou deux jours (au maximum 48 heures),** l'utilisatrice doit appliquer immédiatement un nouveau timbre EVRA®. Le timbre EVRA® suivant doit être appliqué le Jour de changement du timbre habituel. Aucune méthode de contraception supplémentaire n'est nécessaire.
 - **pendant plus de deux jours (48 heures ou plus), l'utilisatrice pourrait ne pas être protégée d'une grossesse.** L'utilisatrice doit arrêter le cycle de contraception en cours et commencer immédiatement un nouveau cycle de quatre semaines en appliquant un nouveau timbre EVRA®. Elle a maintenant un nouveau Jour 1 et un nouveau Jour de changement du timbre. Une méthode de contraception non hormonale doit être utilisée en concomitance pendant les 7 premiers jours du nouveau cycle.
- **à la fin du cycle de timbres (Semaine 4/Jour 22) :**

Si le timbre EVRA® n'est pas retiré au début de la Semaine 4 (Jour 22), il doit être retiré aussitôt que possible. Le cycle suivant doit commencer le Jour de changement du timbre habituel, c'est-à-dire le lendemain du Jour 28. Aucune méthode de contraception supplémentaire n'est nécessaire.

On ne doit en aucun cas laisser passer plus de sept jours sans timbre entre les cycles posologiques. Si elle reste plus de sept jours sans porter de timbre, **la patiente pourrait ne pas être protégée d'une grossesse** et doit utiliser une méthode de contraception supplémentaire en même temps pendant sept jours. Comme avec les contraceptifs oraux combinés, le risque d'ovulation augmente chaque jour qui passe après la période recommandée sans contraceptif. En cas de rapports sexuels pendant l'intervalle sans timbre, il faut envisager la possibilité de fécondation.

Ajustement du jour de changement

Si l'utilisatrice désire modifier le Jour de changement du timbre, le cycle en cours doit être achevé, le troisième timbre EVRA® étant retiré le jour approprié. Pendant la semaine sans timbre, un nouveau Jour de changement du timbre pourra être choisi en appliquant le premier

timbre EVRA® du cycle suivant aussitôt atteint le jour souhaité. En aucun cas, ne doit-elle passer plus de sept jours consécutifs sans timbre.

Plus l'intervalle sans timbre est court, plus élevé est le risque de saignements intermenstruels et de microrragies à la place du saignement de retrait attendu. **Cette pratique est prévue pour un changement unique et ne devrait pas être utilisée comme schéma posologique standard étant donné qu'on ne dispose pas de données sur l'innocuité à long terme lors de l'utilisation continue d'EVRA®.**

Passage d'un contraceptif oral au timbre

Le traitement par EVRA® doit commencer le premier jour du saignement de retrait. S'il n'y a pas de saignement de retrait dans les 5 jours qui suivent la prise du dernier comprimé actif (renfermant des hormones), il faut écarter la possibilité de grossesse avant le début du traitement par EVRA®. Si le traitement commence après le premier jour du saignement de retrait, il faut utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire pendant sept jours. Si plus de sept jours s'écoulent après la prise du dernier comprimé contraceptif oral actif, la patiente pourrait avoir eu une ovulation. Il faut avertir la patiente de consulter son médecin avant de commencer le traitement par EVRA®. Si un rapport sexuel a eu lieu pendant un tel intervalle prolongé sans timbre, il faut envisager la possibilité de fécondation.

Utilisation après l'accouchement

Les femmes qui choisissent de ne pas allaiter doivent commencer le traitement contraceptif par EVRA® au moins quatre semaines après l'accouchement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologique**).

Utilisation après un avortement ou une fausse couche

Après un avortement ou une fausse couche survenant avant 20 semaines de grossesse, EVRA® peut être instauré immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire si EVRA® est instauré immédiatement. Sachez que l'ovulation peut survenir dans un délai de 10 jours à compter de l'avortement ou de la fausse couche.

Après un avortement ou une fausse couche survenant à 20 semaines de grossesse ou plus, EVRA® peut être instauré soit le Jour 21 après l'avortement, soit le premier jour de la première menstruation spontanée, selon le jour qui arrive en premier. On ne connaît pas l'incidence de l'ovulation le Jour 21 qui suit un avortement (à 20 semaines de grossesse).

En cas de vomissements ou de diarrhée

Contrairement aux contraceptifs oraux, l'apport de médicament par application transdermique ne devrait pas être affecté par les vomissements, ni par la diarrhée.

En cas d'irritation de la peau

Si l'utilisation du timbre entraîne une irritation désagréable, on peut appliquer un nouveau timbre à un nouvel endroit jusqu'au prochain Jour de changement du timbre. Il ne faut porter qu'un seul timbre à la fois.

Instructions supplémentaires pour tous les schémas posologiques

Les saignements intermenstruels, les microrragies et l'aménorrhée sont des raisons fréquentes de l'abandon des contraceptifs hormonaux par les patientes.

Saignements intermenstruels ou microrragies

En cas de saignements intermenstruels ou de microrragies (saignements survenant pendant la période d'application d'EVRA®), le traitement doit être poursuivi. Ce type de saignements disparaît en général après les premiers cycles d'utilisation. Il faut toutefois envisager des causes non fonctionnelles et, dans les cas de saignements vaginaux anormaux persistants ou récurrents de cause indéterminée, des mesures diagnostiques adéquates sont indiquées afin d'écartier la possibilité d'une grossesse ou d'une affection maligne. Si une cause pathologique a été exclue, le problème pourrait se résoudre avec le temps ou avec le passage à une autre formulation. Le passage à un contraceptif hormonal ayant une teneur plus élevée en œstrogène, bien que potentiellement utile pour minimiser l'irrégularité menstruelle, ne doit être effectué qu'en cas de nécessité, étant donné que cela pourrait accroître le risque de thrombo-embolie.

Aménorrhée

Utilisation des contraceptifs hormonaux en cas d'absence de menstruation :

1. Si la femme n'a pas respecté le schéma prescrit, il faut exclure la possibilité de grossesse au moment de la première absence de menstruation.
2. Si EVRA® a été utilisé correctement, l'absence de saignement de retrait (saignement qui devrait survenir pendant la semaine sans timbre) n'indique pas nécessairement une grossesse. Si la femme a respecté le schéma prescrit et n'a pas de menstruation pendant un seul cycle, elle doit continuer à utiliser le timbre contraceptif et en appliquer un nouveau le prochain jour de changement prévu. Si la femme a respecté le schéma prescrit et n'a pas de menstruation pendant deux cycles de suite, il faut exclure la possibilité d'une grossesse avant de continuer l'utilisation des contraceptifs hormonaux.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, contacter le centre antipoison de votre région.

On n'a pas signalé d'effet nocif grave à la suite de l'ingestion accidentelle de fortes doses de contraceptifs hormonaux. Le surdosage peut entraîner des nausées et des vomissements. Des saignements de retrait peuvent se produire chez les femmes. En cas de surdosage soupçonné, on devrait enlever tous les systèmes de contraception transdermiques et administrer un traitement symptomatique. Deux à trois semaines après un surdosage, il faut réaliser des tests fonctionnels hépatiques, en particulier ceux évaluant les taux des transaminases.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le système transdermique EVRA[®] (norelgestromine et éthinylestradiol), dont la surface de contact mesure 20 cm², est un mince système transdermique de type matriciel comprenant trois couches. Chaque système transdermique contient 6,0 mg de norelgestromine (NGMN) et 0,60 mg d'éthinylestradiol (EE). Chaque système transdermique libère en moyenne environ 200 µg de NGMN et 35 µg d'EE par période de 24 heures (voir *Monographie de produit, PARTIE II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Étude d'analyse de résidus*). L'exposition au médicament est caractérisée de manière plus pertinente par le profil pharmacocinétique. Les valeurs d'exposition systémique à la NGMN et à l'EE pendant l'utilisation d'EVRA[®] (telles que mesurées par l'aire sous la courbe [ASC] et la concentration à l'état d'équilibre [C_{ss}]) sont comparables aux valeurs obtenues avec un contraceptif oral renfermant 250 µg de norgestimate et 35 µg d'EE, alors que les concentrations maximales (C_{max}) sont inférieures à celles obtenues avec ce même contraceptif oral.

Chaque système transdermique EVRA[®] comprend trois couches :

1. L'enveloppe extérieure est constituée d'une pellicule souple de couleur beige se composant d'une couche externe en polyéthylène pigmenté de faible densité et d'une couche interne en polyester. Elle fournit un support structural et protège la couche adhésive intermédiaire contre le milieu ambiant.
2. La couche intermédiaire contient les ingrédients inactifs suivants : adhésif en polyisobutylène/polybutène, crospovidone, textile en polyester non tissé et lactate de lauryle. Les ingrédients actifs de cette couche sont les hormones NGMN et EE.
3. La troisième couche est une garniture protectrice; c'est une pellicule transparente en polyéthylène téréphtalate, avec un revêtement en polydiméthylsiloxane du côté qui est en contact avec la couche adhésive intermédiaire. Cette garniture protège la couche adhésive durant l'entreposage et s'enlève juste avant l'application du timbre.

La surface externe de l'enveloppe extérieure porte l'inscription « EVRATM » marquée à chaud.

Pharmacodynamie

La norelgestromine (NGMN) est le progestatif actif en grande partie responsable de l'activité progestative qui se produit chez la femme après l'application d'EVRA[®]. La NGMN est également le principal métabolite actif qui est produit à la suite de l'administration, par voie orale, de norgestimate (NGM), composante progestative des contraceptifs oraux des marques CYCLEN[®] (norgestimate et éthinylestradiol) et TRI-CYCLEN[®] (norgestimate et éthinylestradiol).

Les contraceptifs oraux combinés agissent grâce à la suppression de la gonadotrophine. Bien que le principal mécanisme de cette action soit l'inhibition de l'ovulation, il se produit d'autres transformations, comme des changements de la glaire cervicale (qui rend plus difficile la pénétration du sperme dans l'utérus) et la modification de l'endomètre (qui réduit la probabilité d'implantation).

Des études sur la liaison aux récepteurs et aux globulines liant les hormones sexuelles humaines (SHBG), ainsi que d'autres études menées chez les animaux et les humains, ont montré que le NGM et la NGMN présentent tous les deux une forte activité progestative et une androgénicité intrinsèque minimale. La norelgestromine administrée par voie transdermique, en association avec l'éthinylestradiol, ne neutralise pas l'augmentation des SHBG provoquée par l'œstrogène, ce qui entraîne des taux sériques de testostérone libre moins élevés qu'au départ.

Pharmacocinétique

Absorption : Après l'application d'EVRA[®], la NGMN et l'EE apparaissent tous deux rapidement dans le sérum, atteignent un plateau en 48 heures environ et demeurent à un état d'équilibre approximatif durant toute la période d'utilisation du timbre. Les concentrations C_{ss} pour la NGMN et l'EE pendant une semaine d'utilisation du timbre sont d'environ 0,8 ng/ml et 50 pg/ml, respectivement, et sont généralement concordantes entre toutes les études et tous les sites d'application. Ces concentrations C_{ss} se situent bien à l'intérieur de l'intervalle de référence pour la NGMN (0,6 à 1,2 ng/ml) et l'EE (25 à 75 pg/ml) qui a été établi d'après les concentrations C_{moy} chez 90 % des femmes prenant CYCLEN[®]. Ces chiffres ont été obtenus à partir de l'ASC_{0- \sqrt{t}} pour ces analytes, à l'aide de données relatives à l'état d'équilibre suivant l'administration de ces contraceptifs oraux à base de NGM/EE.

L'absorption de NGMN et d'EE après l'application d'EVRA[®] sur l'abdomen, la fesse, la partie supérieure et externe du bras et le haut du torse (sauf les seins) a été évaluée dans le cadre d'une étude croisée. Les résultats de cette étude ont indiqué que la C_{ss} et l'ASC pour chaque analyte étaient équivalentes lors de l'application sur les fesses, le haut du bras et le haut du torse. Même si les valeurs de la C_{ss} pour l'application sur l'abdomen se situaient à l'intérieur de l'intervalle de référence pour les utilisatrices de contraceptifs oraux à base de 35 µg d'EE et 250 µg de NGMN, les strictes exigences au niveau de la bioéquivalence pour l'ASC n'ont pas été satisfaites pour l'abdomen dans cette étude. Cependant, dans une autre étude pharmacocinétique à groupes parallèles avec sites d'application variés, la C_{ss} et l'ASC pour les fesses et l'abdomen n'ont pas été statistiquement différentes. Dans une étude de dosage, EVRA[®] a causé une suppression efficace de l'ovulation après une application sur l'abdomen. Par conséquent, les quatre sites sont équivalents sur le plan thérapeutique.

L'absorption de NGMN et d'EE suivant l'application d'EVRA[®] a été étudiée dans les conditions d'un club de santé (possédant sauna, bain tourbillon et tapis roulant) et dans un bain d'eau froide. D'après les résultats obtenus pour la NGMN, il n'y a pas eu d'effets significatifs du traitement sur la C_{ss} ou l'ASC comparativement à une utilisation normale du timbre. Dans le cas de l'EE, on a observé de légères augmentations avec l'utilisation du sauna, du bain tourbillon et du tapis roulant; cependant, les valeurs de la C_{ss} après ces traitements se situaient à l'intérieur de l'intervalle de référence. L'eau froide n'a pas eu d'effet significatif sur ces paramètres. Les concentrations sériques de l'estradiol pourraient théoriquement augmenter chez des patientes présentant de la fièvre. On ne sait pas à l'heure actuelle si une augmentation de la température entraîne des conséquences cliniques. Étant donné le risque théorique d'exposition accrue à l'éthinylestradiol, on devrait informer toutes les femmes utilisatrices d'éviter d'exposer le point d'application du timbre EVRA[®] à des sources directes de chaleur externe telles que : coussins

chauffants, couvertures chauffantes, matelas d'eau chauffés, lampes chauffantes, bouillottes, saunas, bains à remous chauds, exposition intensive au soleil, etc. (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Effets du médicament sur le style de vie**).

Dans des études avec doses multiples, on a constaté que la C_{ss} et l'ASC pour la NGMN et l'EE avaient légèrement augmenté avec le temps par rapport à la Semaine 1 du Cycle 1. Dans le cadre d'une étude portant sur trois cycles, ces paramètres pharmacocinétiques ont atteint l'état d'équilibre durant toute la période des trois semaines du Cycle 3 (voir Tableau 1.5, Figure 1.1 et Figure 1.2).

Tableau 1.5 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (ÉT) de la NGMN et de l'EE après trois cycles consécutifs de port d'EVRA® sur la fesse

Analyte	Paramètre	Cycle 1 Semaine 1	Cycle 3 Semaine 1	Cycle 3 Semaine 2	Cycle 3 Semaine 3
NGMN	C_{ss} ^a	0,70 (0,28)	0,70 (0,29)	0,80 (0,23)	0,70 (0,32)
	ASC ₀₋₁₆₈ ^b	107 (44,2)	105 (45,5)	132 (57,1)	120 (52,8)
	$t_{1/2}$ ^c	nc	nc	nc	32,1 (12,9)
EE	C_{ss} ^d	46,4 (17,9)	47,6 (17,3)	59,0 (25,1)	49,6 (27,0)
	ASC ₀₋₁₆₈ ^e	6 796 (2 673)	7 160 (2 893)	10 054 (4 205)	8 840 (5 176)
	$t_{1/2}$ ^c	nc	nc	nc	21,0 (9,07)

^a ng/ml ^b ng•h/ml ^c h ^d pg/ml ^e pg•h/ml nc = non calculé

Figure 1.1 : Concentrations sériques moyennes de norelgestromine (NGMN) (ng/ml) chez des femmes volontaires en bonne santé après l'application d'EVRA® sur la fesse pendant trois cycles consécutifs (les pointillés horizontaux indiquent l'intervalle de référence; la flèche verticale en pointillé indique le moment du retrait du timbre)

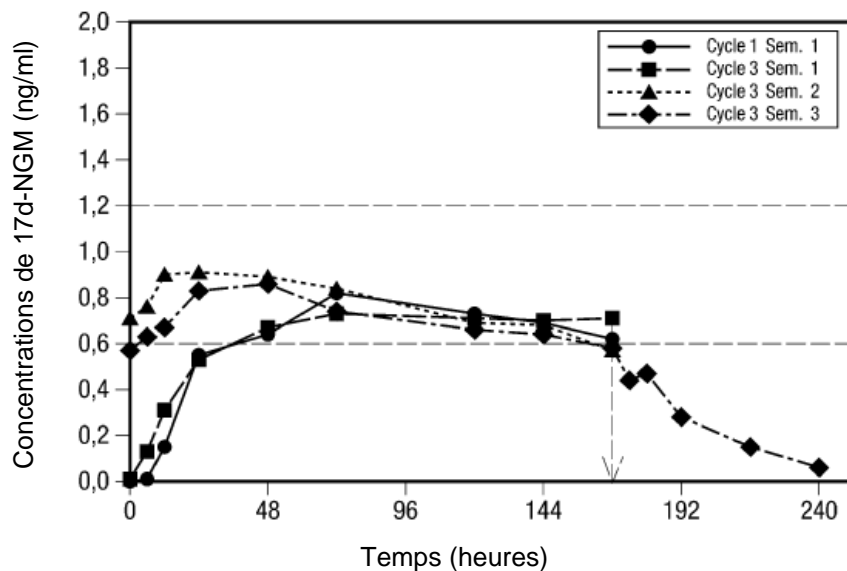
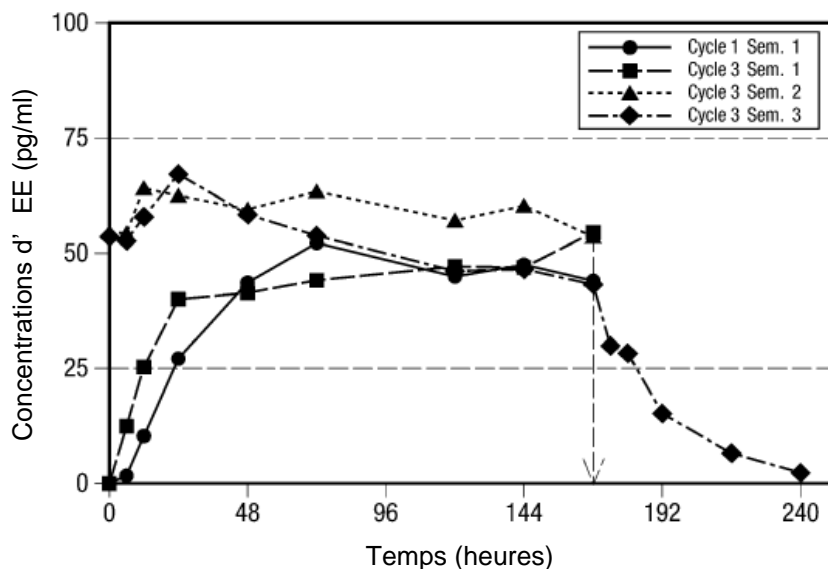


Figure 1.2 : Concentrations sériques moyennes d'éthinylestradiol (EE) (pg/ml) chez des femmes volontaires en bonne santé après le port d'EVRA® sur la fesse pendant trois cycles consécutifs (les pointillés horizontaux indiquent l'intervalle de référence; la flèche verticale en pointillé indique le moment du retrait du timbre)



Les résultats d'une étude sur l'utilisation d'EVRA[®] pendant 7 jours et 10 jours consécutifs indiquent que les C_{ss} cibles de NGMN et d'EE ont été maintenues durant une prolongation de l'utilisation d'EVRA[®] de 3 jours. Ces constatations semblent indiquer que l'efficacité clinique serait maintenue même si on omettait de changer le timbre pendant 2 jours complets (voir Figure 1.3 et Figure 1.4).

Figure 1.3 : Concentrations sériques moyennes de NGMN (ng/ml) après le port d'EVRA[®] sur l'abdomen pendant 7 jours et 10 jours (les pointillés horizontaux indiquent l'intervalle de référence; les flèches verticales en continu, le moment précis du retrait du timbre; et la flèche verticale en pointillé, le moment théorique du retrait du timbre dans le cadre d'une utilisation normale)

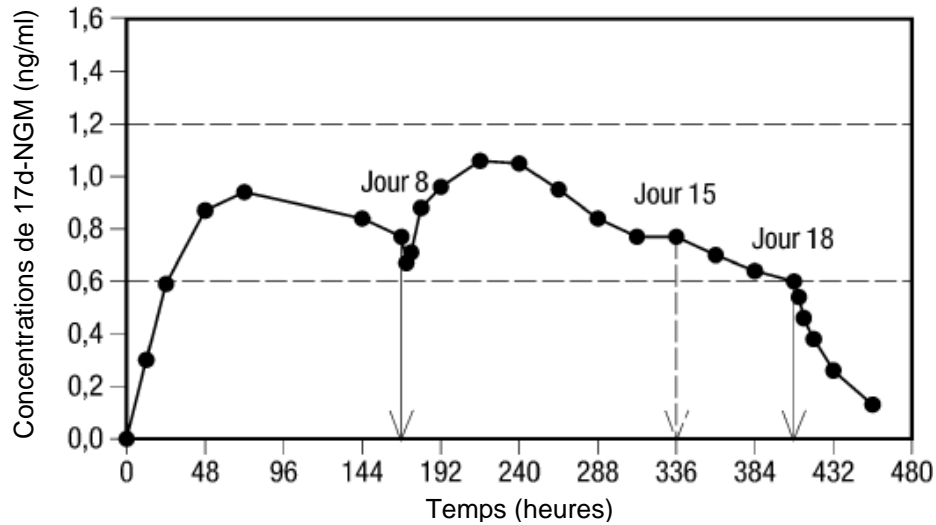
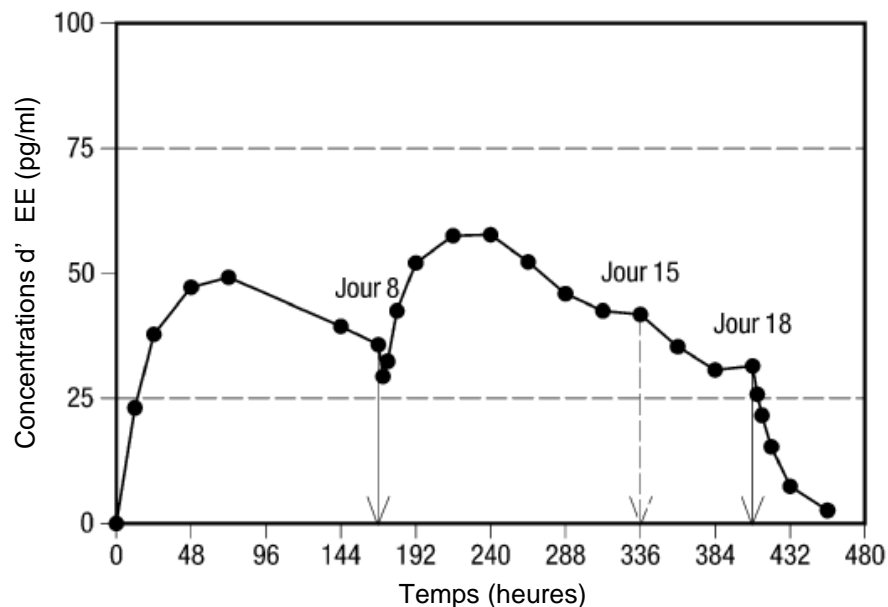


Figure 1.4 : Concentrations sériques moyennes d'EE (pg/ml) après le port d'EVRA[®] sur l'abdomen pendant 7 jours et 10 jours (les pointillés horizontaux indiquent l'intervalle de référence; les flèches verticales en continu, le moment précis du retrait du timbre; et la flèche verticale en pointillé, le moment théorique du retrait du timbre dans le cadre d'une utilisation normale).



Distribution : La norelgestromine (NGMN) et le norgestrel (métabolite sérique de la norelgestromine) sont fortement liés (> 97 %) aux protéines sériques. La NGMN est liée à l'albumine et non aux SHBG, tandis que le norgestrel est lié principalement aux SHBG, ce qui limite son activité biologique. L'EE est fortement lié à l'albumine sérique.

Métabolisme : Comme EVRA[®] est administré par voie transdermique, on évite le métabolisme de premier passage (par le tractus gastro-intestinal et/ou le foie) de la NGMN et de l'EE que l'on doit prévoir avec l'administration orale. Il se produit une métabolisation hépatique de la NGMN et les métabolites comprennent notamment le norgestrel, qui est fortement lié aux SHBG, ainsi que divers métabolites hydroxylés et conjugués. L'EE est également métabolisé en divers produits hydroxylés et en leurs sulfoconjugués et glucuroconjugués.

Excrétion : Après le retrait du système transdermique, la cinétique d'élimination de la NGMN et de l'EE est concordante entre toutes les études, la demi-vie étant approximativement de 28 heures et de 17 heures, respectivement. Les métabolites de la NGMN et de l'EE sont éliminés dans les urines et les selles.

Comparaison des contraceptifs oraux et transdermiques

Comme les profils pharmacocinétiques des contraceptifs hormonaux combinés de type oral et transdermique sont différents, il faut être prudent en faisant une comparaison directe de ces paramètres pharmacocinétiques.

Le timbre transdermique EVRA[®] a été conçu pour administrer de l'EE et de la NGMN sur une période de sept jours alors que les contraceptifs oraux (renfermant 250 µg de NGM et 35 µg d'EE) sont administrés tous les jours. Les Figure 1.5 et Figure 1.6 présentent les profils pharmacocinétiques moyens pour la NGMN et l'EE après l'administration d'un contraceptif oral (renfermant 250 µg de NGM et 35 µg d'EE) par rapport aux valeurs obtenues avec le port du timbre EVRA[®] (renfermant 6 mg de NGMN et 0,60 mg d'EE) pendant sept jours chez 54 volontaires saines.

Figure 1.5 Profils moyens de concentration sérique en fonction du temps de la NGMN après administration une fois par jour d'un contraceptif oral pendant sept jours ou port du timbre EVRA® sur la fesse chez des volontaires saines

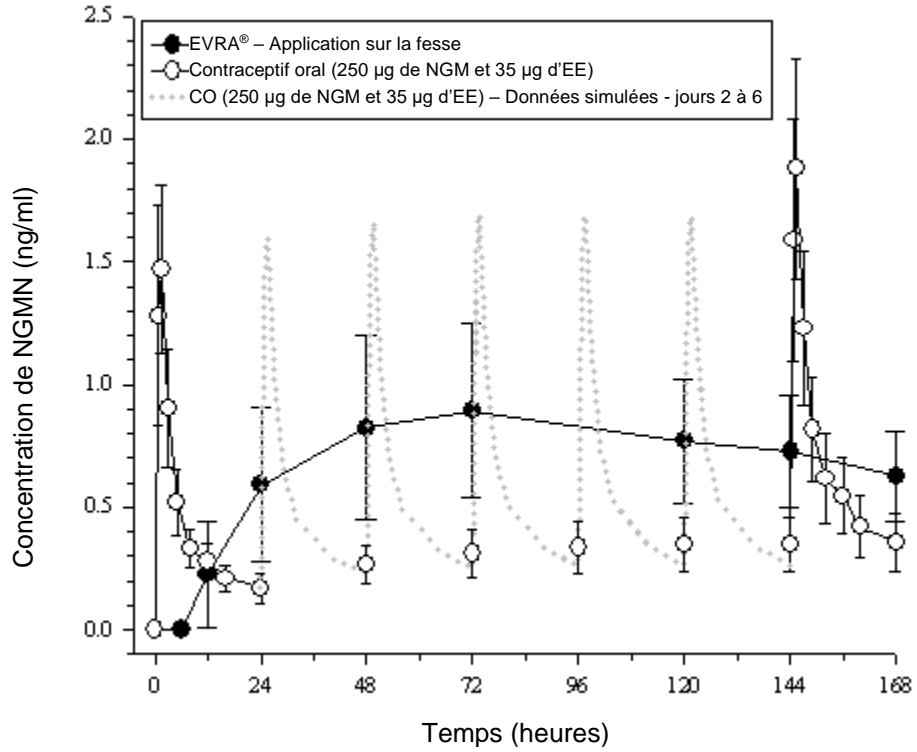
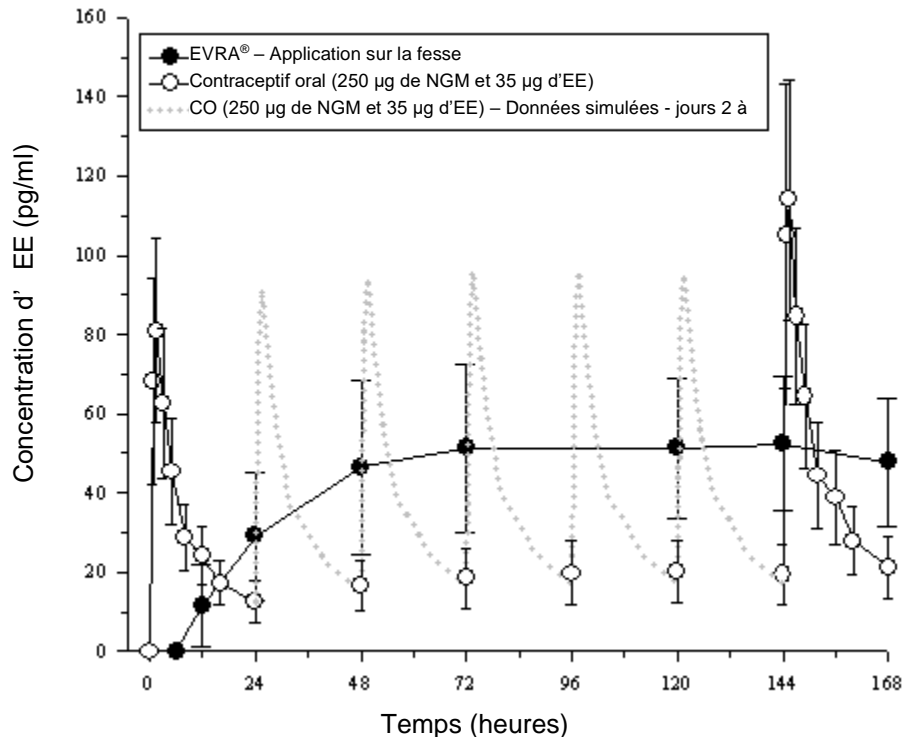


Figure 1.6 Profils moyens de concentration sérique en fonction du temps de l'EE après administration une fois par jour d'un contraceptif oral pendant sept jours ou port du timbre EVRA® sur la fesse chez des volontaires saines



Le Tableau 1.6 présente les paramètres pharmacocinétiques moyens (% CV) pour la NGMN et l'EE.

Tableau 1.6 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (% CV) et à l'état d'équilibre pour la NGMN et l'EE après l'application du timbre EVRA® et l'administration une fois par jour d'un contraceptif oral (renfermant 250 µg de NGM et 35 µg d'EE) chez des volontaires saines

Paramètre	EVRA® ^d	CONTRACEPTIF ORAL ^e
<u>NGMN^a</u>		
C _{max} (ng/ml)	0,934 (37,7)	1,95 (21,3)
ASC ₀₋₁₆₈ (ng•h/ml)	118 (36,9)	108 (21,5) ^b
C _{SS} (ng/ml)	0,768 (34,0)	0,663 (25,1) ^c
<u>EE</u>		
C _{max} (pg/ml)	58,5 (38,1)	118 (28,7)
ASC ₀₋₁₆₈ (pg•h/ml)	7 289 (35,8)	7 226 (28,3) ^b
C _{SS} (ng/ml)	49,9 (34,8)	45,2 (27,8) ^c

^a Le NGM est métabolisé rapidement en NGMN après l'administration orale.

^b Exposition hebdomadaire moyenne, calculée comme ASC₂₄ x 7

^c C_{moy}

^d Jours 1 à 7

^e Semaine 1

En général, la C_{max} a affiché des valeurs de NGMN et d'EE deux fois plus élevées chez les sujets recevant le contraceptif oral que chez ceux recevant EVRA[®], tandis que l'exposition globale (ASC et C_{ss}) était comparable chez les sujets traités par EVRA[®]. La variabilité des paramètres pharmacocinétiques d'un sujet à l'autre (% CV) après l'absorption à partir d'EVRA[®] était plus élevée que la variabilité déterminée pour le contraceptif oral. Les profils pharmacocinétiques moyens sont différents entre les deux produits et il faut faire preuve de prudence lorsqu'on fait une comparaison directe de ces paramètres pharmacocinétiques.

La portée clinique des différences de profils pharmacocinétiques et de réponses pharmacodynamiques entre les voies d'administration transdermique et orale est inconnue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités**).

Populations et états pathologiques particuliers

Effets de l'âge, du poids corporel, de la surface corporelle et de la race

On a évalué les effets de l'âge, du poids corporel, de la surface corporelle et de la race sur la pharmacocinétique de la NGMN et de l'EE chez 230 femmes en bonne santé, provenant de neuf études pharmacocinétiques avec application unique d'EVRA[®] et port pendant sept jours. Tant pour la norelgestromine que pour l'EE, l'augmentation de l'âge, du poids corporel et de la surface corporelle a été associée à une légère diminution de la C_{ss} et de l'ASC. Cependant, on ne peut attribuer à ces paramètres démographiques qu'une faible partie (10 à 20 %) de la variabilité globale de la pharmacocinétique de la NGMN et de l'EE suivant l'application d'EVRA[®]. La race n'a eu aucun effet significatif dans le cas des Blancs, des Hispaniques et des Noirs.

Insuffisance hépatique : Aucune étude concernant EVRA[®] n'a été menée chez des femmes atteintes d'une déficience hépatique. L'emploi d'EVRA[®] est contre-indiqué chez des patientes atteintes d'un dysfonctionnement hépatique (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Insuffisance rénale : Aucune étude concernant EVRA[®] n'a été menée chez les femmes atteintes d'une déficience rénale.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 25 °C. Ne pas réfrigérer ni congeler. Garder les timbres dans leur pochette protectrice à l'intérieur de la boîte d'origine. Appliquer le timbre dès sa sortie de l'emballage.

Garder les systèmes transdermiques neufs et usagés hors de la portée des enfants et des animaux familiers.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comment se débarrasser d'EVRA® (norelgestromine et éthinylestradiol)

Le système transdermique usagé contient encore des hormones actives. Le système transdermique usagé doit être plié soigneusement en deux de sorte que le côté adhésif adhère à lui-même. Le timbre plié doit être mis dans un contenant résistant, de préférence avec une fermeture à l'épreuve des enfants, puis jeté au rebut en s'assurant qu'il reste hors de la portée des enfants et des animaux familiers. Les ingrédients hormonaux actifs restant dans les timbres peuvent avoir des effets nocifs s'ils atteignent un milieu aquatique. On ne doit pas jeter de timbres usagés ou non usagés dans les toilettes ou les déposer dans des systèmes d'évacuation de déchets liquides.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques et conditionnement

Le système transdermique EVRA® (norelgestromine et éthinylestradiol) est présenté en boîtes de trois systèmes chacune. Chaque système est scellé dans une pochette protectrice et porte l'inscription « EVRA™ » marquée à chaud.

Composition

Enveloppe extérieure : Couche externe en polyéthylène pigmenté de faible densité et couche interne en polyester.

Couche intermédiaire : Composants actifs : 6,00 mg de norelgestromine et 0,60 mg d'éthinylestradiol libérant environ 200 µg de norelgestromine et 35 µg d'éthinylestradiol par période de 24 heures. Composants inactifs : adhésif en polyisobutylène/polybutène, crospovidone, textile en polyester non tissé, lactate de lauryle.

Garniture protectrice : Pellicule de polyéthylène téréphtalate avec un revêtement de polydiméthylsiloxane sur un côté.

Le système transdermique EVRA® ne contient aucun composant métallique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

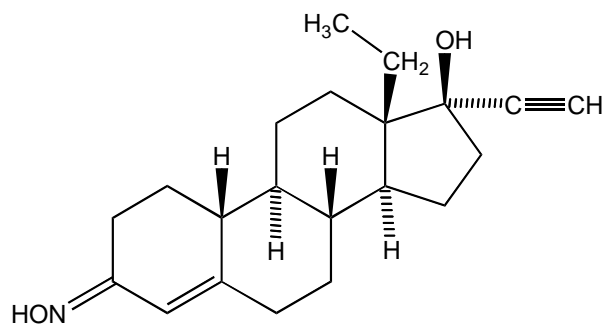
Substance pharmaceutique

Nom propre : norelgestromine

Nom chimique : (17 α)-17-hydroxy-13-éthyl-18,19-dinorprégn-4-en-20-yn-3-one-3-oxime
18,19-dinorprégn-4-en-20-yn-3-one, 13-éthyl, 17-hydroxy, 3-oxime,
(17 α)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{21}H_{29}NO_2$
327,47

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La norelgestromine est une poudre cristalline blanche ou presque blanche.

Coefficient de partage : 2,70

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, franchement soluble dans l'éthanol et l'acétone, et peu soluble dans le chlorure de méthylène.

Point de fusion : Comme le 17d-NGM est un mélange d'isomères « *syn* » et « *anti* », son point de fusion varie entre 174 et 185 °C.

Nom propre : éthinylestradiol

DCI : Éthinylestradiol

Ph. eur. : Éthinylestradiol, Ethinylestradiolum

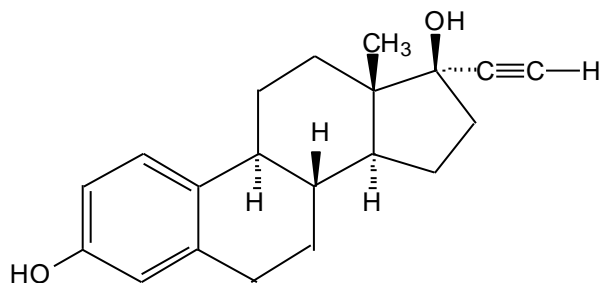
USP, USAN : Ethinyl Estradiol

BAN : Ethinylœstradiol

Nom chimique : 19-norprégna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol, (17 α)-
19-nor-17 α -prégna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol
(17)- α -éthynyl-1,3,5(10)-estratrien-3,17-diol
19-éthynyl-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{20}H_{24}O_2$
296,41

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'éthinylestradiol est une poudre cristalline blanche ou blanc légèrement jaunâtre.

Coefficient de partage : 1,69

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, franchement soluble dans l'éthanol, l'acétone, le dioxane et l'éther diéthylique.
Soluble dans le chloroforme.

Point de fusion : 180 à 186 °C; l'EE forme un hémihydrate stable, caractérisé par un point de fusion d'environ 140 à 150 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Trois essais de phase III sur des contraceptifs (CONT-002, CONT-003, CONT-004), portant sur 4 578 femmes et 31 026 cycles, ont été menés dans le monde. Au total, 3 319 femmes ont reçu EVRA[®] (norelgestromine et éthinylestradiol). L'indice de Pearl global pour EVRA[®] dans ces études était de 0,88. Des analyses ont été effectuées en vue de déterminer si, dans les études de phase III (n = 3 319), les caractéristiques démographiques (âge, race et poids) étaient associées à la grossesse. Les analyses n'ont indiqué aucune association entre la grossesse et l'âge ou la race. En ce qui concerne le poids, cinq des 15 grossesses signalées avec EVRA[®] touchaient des femmes dont le poids corporel au départ était ≥ 90 kg (198 lb), groupe qui représentait < 3 % de la population à l'étude. Au-dessous de 90 kg, il n'y avait aucune association apparente entre le poids corporel et le taux de grossesse. Bien qu'on puisse expliquer seulement 10 à 20 % de la variabilité des données pharmacocinétiques par le poids (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières**), la proportion plus élevée de grossesses chez les femmes de 90 kg et plus était statistiquement significative et semble indiquer qu'EVRA[®] pourrait être moins efficace chez ces femmes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Poids corporel ≥ 90 kg**).

Dans l'essai comparatif nord-américain, 811 femmes ont reçu EVRA[®] et 605 femmes ont reçu TRIPHASIL[®] (lévonorgestrel et éthinylestradiol), un contraceptif oral à schéma triphasique. On a administré 50 µg de lévonorgestrel et 30 µg d'EE pendant six jours durant la phase I, puis 75 µg de lévonorgestrel et 40 µg d'EE pendant cinq jours durant la phase II, et 125 µg de lévonorgestrel et 30 µg d'EE pendant 10 jours durant la phase III. Dans cet essai, l'indice de Pearl était de 1,24 pour EVRA[®] et de 2,18 pour TRIPHASIL[®].

L'observance du schéma posologique a été meilleure avec EVRA[®] qu'avec les contraceptifs oraux dans deux essais comparatifs adéquats et bien contrôlés (CONT-001 et CONT-004), soit 89 % et 79 % respectivement.

Parmi plus de 3 000 femmes qui ont utilisé EVRA[®] pendant des périodes allant jusqu'à 13 cycles, le changement moyen de poids corporel entre le début et la fin du traitement a été une augmentation de moins d'une livre. Dans un essai contrôlé par placebo portant sur neuf cycles, il n'y a eu aucune différence entre EVRA[®] et le placebo pour ce qui est du changement moyen de poids corporel entre le début et la fin du traitement.

Le tableau suivant donne les taux de grossesses observés pour différentes méthodes de contraception, ainsi que pour l'absence de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviennent enceintes en un an.

Grossesses signalées pour 100 femmes par année

Pilule combinée	moins de 1 à 2
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Condom avec spermicide (gelée ou mousse)	1 à 6
Minipilule	3 à 6
Condom	2 à 12

Diaphragme avec spermicide (gelée ou mousse)	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique ou toute autre méthode du calendrier	2 à 20
Aucune contraception	60 à 85

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie non clinique

La norelgestromine est le principal métabolite actif obtenu après la prise orale de norgestimate (NGM). Des études pharmacologiques approfondies *in vivo* et *in vitro* ont été réalisées avec la norelgestromine, le norgestimate et l'EE administrés par voie orale, seuls ou en association. Les Tableau 2.1 et Tableau 2.2 présentent les résultats obtenus avec la norelgestromine (17d-NGM) et l'association NGM-EE.

Tableau 2.1 : Effets pharmacologiques du 17-déacétylnorgestimate (17d-NGM)

Effets pharmacologiques	Méthodes	Résultats																																													
Activité progestative	Test Clauberg pour mesurer la capacité à stimuler l'endomètre de lapines immatures amorcées à l'œstrogène.	La réponse et le niveau d'activité du 17d-NGM ont été similaires à ceux du norgestimate (NGM). Le 3-céto-norgestimate et le lévonorgestrel ont été 3,39 et 4,92 fois plus actifs que le NGM, respectivement.																																													
	Liaison aux récepteurs de la progestine pour mesurer le déplacement de ³ H-R50200 (un ligand de progestine synthétique) des récepteurs de progestine isolés d'utérus de lapines. De l'albumine de sérum de bœuf (ASB) à 0,01 % ou 0,1 % a été ajoutée aux solutions testées pour prévenir la fixation des substances testées au verre de laboratoire.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Substance testée</th> <th>CI₅₀</th> <th>(nM)</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>17d-NGM^a</td> <td>2,82*</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>NGM</td> <td>5,01*</td> <td>4,72**</td> <td>*en présence d'ASB à 0,1 %</td> </tr> <tr> <td>3-céto-norgestimate^a</td> <td>0,83*</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lévonorgestrel^a</td> <td>0,71*</td> <td>0,84**</td> <td>**en présence d'ASB à 0,01 %</td> </tr> <tr> <td>Progesterone</td> <td>-</td> <td>1,87**</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Substance testée	CI ₅₀	(nM)		17d-NGM ^a	2,82*	-		NGM	5,01*	4,72**	*en présence d'ASB à 0,1 %	3-céto-norgestimate ^a	0,83*	-		Lévonorgestrel ^a	0,71*	0,84**	**en présence d'ASB à 0,01 %	Progesterone	-	1,87**																						
		Substance testée	CI ₅₀	(nM)																																											
		17d-NGM ^a	2,82*	-																																											
NGM	5,01*	4,72**	*en présence d'ASB à 0,1 %																																												
3-céto-norgestimate ^a	0,83*	-																																													
Lévonorgestrel ^a	0,71*	0,84**	**en présence d'ASB à 0,01 %																																												
Progesterone	-	1,87**																																													
Activité androgénique	Mesure de la stimulation de la croissance de la face antérieure de la prostate dans des groupes de rats castrés ayant reçu des doses orales et sous-cutanées pendant 7 jours.	L'activité androgénique du 17d-NGM n'a pas été statistiquement différente de celle du NGM. Le 3-céto-norgestimate et le lévonorgestrel ont été significativement plus androgéniques que le NGM.																																													
	Liaison aux récepteurs androgéniques pour mesurer le déplacement de la 5 α -dihydrotestostérone radiomarquée des récepteurs androgéniques isolés provenant de la face antérieure de prostates de rats. De l'ASB à 0,1 % a été ajoutée aux solutions testées pour prévenir la fixation des substances testées au verre de laboratoire.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Substance testée</th> <th>CI₅₀ (nM)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>17d-NGM^a</td> <td>156</td> </tr> <tr> <td>NGM</td> <td>857</td> </tr> <tr> <td>3-céto-norgestimate^a</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>Lévonorgestrel^a</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Dihydrotestostérone</td> <td>2,2</td> </tr> </tbody> </table>	Substance testée	CI ₅₀ (nM)	17d-NGM ^a	156	NGM	857	3-céto-norgestimate ^a	78	Lévonorgestrel ^a	11	Dihydrotestostérone	2,2																																	
Substance testée	CI ₅₀ (nM)																																														
17d-NGM ^a	156																																														
NGM	857																																														
3-céto-norgestimate ^a	78																																														
Lévonorgestrel ^a	11																																														
Dihydrotestostérone	2,2																																														
Activité anti-ovulatoire	Examen des oviductes de rates ayant reçu du 17d-NGM ou du NGM par voie orale ou sous-cutanée, pour la recherche d'œufs. Les rates ont reçu le produit les matins des périodes de métœstrus, de diœstrus et de proœstrus.	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="5">Nombre de rates avec ovulation/10 rates traitées</th> </tr> <tr> <th></th> <th>mg/kg :</th> <th>1010</th> <th>0,062</th> <th>0,126</th> <th>0,2589</th> <th>0,053</th> <th>1,0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Orale</td> <td>17d-NGM :</td> <td></td> <td>-</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>NGM :</td> <td></td> <td>-</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">s.-c.</td> <td>17d-NGM :</td> <td></td> <td>8</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>NGM :</td> <td></td> <td>10</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>			Nombre de rates avec ovulation/10 rates traitées						mg/kg :	1010	0,062	0,126	0,2589	0,053	1,0	Orale	17d-NGM :		-				3	NGM :		-				2	s.-c.	17d-NGM :		8				-	NGM :		10				-
				Nombre de rates avec ovulation/10 rates traitées																																											
			mg/kg :	1010	0,062	0,126	0,2589	0,053	1,0																																						
		Orale	17d-NGM :		-				3																																						
NGM :			-				2																																								
s.-c.	17d-NGM :		8				-																																								
	NGM :		10				-																																								

^a Métabolite du norgestimate

CI₅₀ = concentration de la substance testée correspondant à une inhibition de 50 % sur la courbe de réponse à régression linéaire; s.-c. = sous-cutané

Tableau 2.2 : Effets pharmacologiques du norgestimate/éthinyloestradiol (NGM/EE)

Effets pharmacologiques	Méthodes	Résultats
Activité anti-ovulatoire	Recherche d'œufs dans les oviductes.	L'EE seul n'a pas eu d'effet inhibiteur sur le nombre de rates ayant des ovulations. Le NGM seul et l'association NGM/EE à raison de 0,5 mg/kg ont totalement inhibé l'ovulation. Des doses de 0,25 mg/kg ont entraîné une inhibition partielle de l'ovulation.
	Recherche d'œufs dans les oviductes.	Le NGM seul à raison de 250, 500 et 1 000 µg/kg a inhibé l'ovulation chez 30, 60 et 100 % des rates, respectivement. L'EE administré seul à la dose de 140 µg/kg n'a eu aucun effet. À certaines doses, l'association NGM/EE a entraîné une inhibition plus marquée de l'ovulation que le NGM seul.
	Recherche d'œufs dans les oviductes. Vérification de la cytologie vaginale des rates.	Le NGM administré seul à raison de 0,25; 0,5; 1,0 et 2,0 mg/kg a inhibé l'ovulation chez 20, 30, 60 et 100 % des animaux, respectivement. L'EE seul a inhibé l'ovulation de 50 % à une dose de 270 µg/kg, mais n'a eu aucun effet aux doses plus faibles. L'association NGM/EE a été environ 2,8 fois plus active que le NGM seul à des doses de 30, 90 et 270 mg/kg d'EE.
Activité progestative	Examen du contenu utérin de rates et de cobayes femelles pour établir le nombre d'implantations après administration orale (rapport NGM/EE : 10:1).	L'association NGM/EE à raison de 2,0 mg/kg chez la rate et de 0,1 mg/kg chez le cobaye femelle a entraîné l'échec de l'implantation. Le NGM utilisé seul à des doses équivalentes n'a eu aucun effet, ce qui confirme que les effets anti-fécondation étaient dus à l'EE.
	Dosage Clauberg pour mesurer la capacité à stimuler l'endomètre chez des lapines immatures (rapport NGM/EE : 10:1).	Observation de prolifération endométriale à partir d'une dose totale de NGM seul de l'ordre de 0,2 mg. Associé à l'EE, le NGM a été moins actif.

Autres expériences cliniques

Dans une étude multicentrique sur la sélection de la dose pour EVRA[®] (norelgestromine et éthinylestradiol), 615 femmes ont été randomisées pour recevoir soit l'un de trois formats de timbres soit CYCLEN[®] (norgestimate/éthinylestradiol), un contraceptif oral comparatif renfermant 250 µg de NGM et 35 µg d'EE, pendant 4 cycles. Cette étude a montré que le timbre de 20 cm² (EVRA[®]) inhibe l'ovulation au même degré que CYCLEN[®].

Les études pharmacocinétiques réalisées avec EVRA[®] ont indiqué une cinétique d'élimination concordante pour la norelgestromine et l'EE avec des demi-vies d'environ 28 heures et 17 heures, respectivement. Un essai clinique a permis d'évaluer la reprise de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien après l'arrêt du traitement et d'observer que les valeurs moyennes de FSH, de LH et d'estradiol, inhibées pendant le traitement, retrouvaient approximativement leur valeur de départ dans les six semaines suivant l'arrêt du traitement. On prévoit donc qu'après l'arrêt du traitement par EVRA[®] le retour de la fertilité sera rapide, comme on le voit avec les contraceptifs oraux.

Étude d'analyse de résidus

L'étude NRGEEP-CON-1013 unicentrique, randomisée, ouverte et croisée en deux phases, a été menée auprès de 50 femmes en bonne santé afin d'évaluer le taux moyen de libération quotidienne d'éthinylestradiol (EE) et de norelgestromine (NGMN) à partir du timbre transdermique EVRA[®] après des applications uniques sur sept jours au niveau de l'abdomen et des fesses. Les sujets ont été assignés au hasard à l'un des deux groupes à séquences de traitement différentes et ont porté le timbre EVRA[®] soit sur l'abdomen soit sur une fesse pendant des périodes de traitement distinctes de sept jours chacune. À la fin de chaque période d'application de sept jours, les timbres usagés ont été enlevés et la zone cutanée sous le timbre a été écouvillonnée pour recueillir toute trace d'éthinylestradiol (EE) et de norelgestromine (NGMN) à la surface de la peau. La quantité résiduelle de médicament trouvée dans les timbres usagés et les écouvillons cutanés a été analysée. La différence de quantité de médicament entre les timbres neufs et les timbres usagés a été utilisée pour évaluer le taux quotidien moyen de libération du médicament à partir du timbre.

Tableau 2.3 : Statistiques descriptives des quantités d'EE et de NGMN libérées quotidiennement des timbres appliqués (avec et sans les données de l'écouvillonnage) (Étude NRGEEP-CON-1013 : Ensemble d'analyses pharmacocinétiques)

Analyte	Site d'application	N	-LIBÉRATION DE MÉDICAMENT / JOUR-	
			Moyen	IC à 90 %
<u>Quantité de médicament contenue dans le timbre appliqué seulement</u>				
EE (µg)	Abdomen	50	31,6	(29,4 à 33,8)
	Fesses	49	36,1	(34,4 à 37,9)
	Regroupés	99	33,9	(32,4 à 35,3)
NGMN (µg)	Abdomen	50	190,2	(179,3 à 201,1)
	Fesses	49	215,4	(204,9 à 226,0)
	Regroupés	99	202,7	(194,6 à 210,8)
<u>Quantité de médicament contenue dans la combinaison timbre appliqué /écouvillon</u>				
EE (µg)	Abdomen	50	30,9	(28,7 à 33,2)
	Fesses	49	35,5	(33,7 à 37,2)
	Regroupés	99	33,2	(31,7 à 34,6)
NGMN (µg)	Abdomen	50	183,4	(172,4 à 194,3)
	Fesses	49	209,2	(198,6 à 219,7)
	Regroupés	99	196,1	(188,0 à 204,3)

Le Tableau 2.3 résume le taux quotidien moyen de libération d'EE et de NGMN à partir d'EVRA[®]. Les quantités moyennes d'EE libérées à la suite de l'application du timbre sur l'abdomen et sur les fesses, calculées sur la période de sept jours de port, ont été respectivement de 31,6 µg/jour et de 36,1 µg/jour. De façon similaire, les quantités moyennes de NGMN libérées ont été de 190 µg/jour sur l'abdomen et de 215 µg/jour sur les fesses. Quand les données provenant des deux sites d'application ont été regroupées, les quantités moyennes globales d'EE et de NGMN libérées à partir du timbre ont été respectivement d'environ 35 µg/jour et 200 µg/jour.

TOXICOLOGIE

Le programme de toxicologie pour EVRA[®] (norelgestromine et éthinylestradiol), avec 17d-NGM, NGM et EE administrés seuls ou en association, inclut des études de toxicité aiguë, de toxicité à long terme, de mutagénicité, de reproduction et de toxicité spéciale. La majorité des études de toxicité sous-chronique et chronique à l'appui d'EVRA[®] sont réalisées avec des préparations orales de NGM/EE ou de NGM seul. Étant donné que le 17d-NGM est le principal métabolite du NGM dans la plupart des espèces d'animaux de laboratoire, l'activité pharmacologique du 17d-NGM est équivalente à celle du NGM et les paramètres de métabolisme, de distribution et d'excrétion du 17d-NGM chez les femmes après administration dermique de 17d-NGM et après administration orale de NGM sont comparables. Des études ont également été réalisées avec l'excipient du timbre, le lactate de lauryle (LL) dermique.

Toxicologie aiguë

Tableau 2.4 : Résumé des études de toxicité aiguë réalisées avec le NGM et l'EE, seuls et en association

Espèce	Voie	Substance testée	Dose (mg/kg)	Létalité	DL (mg/kg)	Résumé des observations
Souris	Orale	NGM	5 000	0/10 mâles 0/10 femelles	> 5 000	Aucun signe clinique; à l'autopsie, 3/10 femelles présentaient une légère hyperémie de l'utérus.
Souris	Orale	EE	5 000	0/10 mâles 0/10 femelles	> 5 000	Dépression, respiration difficile chez les mâles uniquement; 10/10 femelles présentaient un utérus légèrement hypertrophié.
Souris	Orale	NGM/EE Rapport 5:1	5 000	0/10 mâles 1/10 femelles	> 5 000	Hyperactivité intermittente les 3 premiers jours au plus; à l'autopsie, sac périovarien hypertrophié chez 7/10 femelles et utérus distendu chez 3/10. Métamorphose graisseuse du foie chez la plupart des femelles et quelques mâles.
Rat	Orale	NGM	5 000	0/10 mâles 0/10 femelles	> 5 000	Aucun signe clinique; petits testicules chez 1/10 mâles.
Rat	Orale	NGM	6 200	0/5 femelles	> 6 200	Aucun signe clinique.
Rat	Orale	EE	3 200 4 000 5 000	1/10 mâles 5/10 femelles 0/10 mâles 7/10 femelles 5/10 mâles 9/10 femelles	Mâles 5 300 Femelles 3 200	Dépression, ataxie et exophtalmie liées à la dose.
Rat	Orale	NGM/EE Rapport 5:1	5 000	0/10	> 5 000	Aucun signe clinique; réduction de la taille des testicules, de la prostate et des vésicules séminales chez les mâles; arrêt de la spermatogenèse noté chez 2 mâles à l'examen microscopique.
Chien	Orale	NGM	1 000 2 500 5 000	0/2 0/2 0/2	> 5 000	Pas d'observation notable.
Chien	Orale	EE	1 000 2 500 5 000	0/2 0/2 0/2	> 5 000	Pas d'observation notable.
Chien	i.v.	NGM/EE Rapport 7:1	16,3 0 (excipient)	0/2 mâles 0/3 femelles 0/1 mâle 0/1 femelle	> 16,3	Signes d'intoxication à l'éthanol (prostration, baisse de la réponse aux stimulations et de la coordination, augmentation de la respiration); myosis et salivation chez les femelles. L'autopsie a révélé une proéminence de la jonction corticomédullaire du rein et des zones rougies à la base du muscle papillaire chez tous les animaux traités.

Toxicologie à long terme

Tableau 2.5 : Résumé des études de toxicité avec doses répétées, réalisées avec le 17d-NGM/EE, le NGM et l'EE

Espèce	Nbre/sexe/groupe Durée	Substance testée Rapport	Posologie (mg/kg/jour)	Résultats
Lapin	5 femelles 28 jours	17d-NGM/EE (EVRA®)	3/0,375; 4,5/0,56; 6/0,75 mg appliqué une fois par semaine (Timbre de 10, 15 ou 20 cm ²)	Légers signes d'irritation au site du timbre, indépendants de l'association 17d-NGM/EE et dus en partie à la difficulté à enlever le timbre. Certaines lapines ont présenté une baisse des érythrocytes et une augmentation ou une baisse des concentrations sériques des enzymes hépatiques, une augmentation du glucose et une baisse des triglycérides et du phosphore; ces effets étaient proportionnels à la dose et considérés secondaires aux changements métaboliques liés aux hormones. Autres changements hormonaux liés à la dose : augmentation du poids des ovaires, hypertrophie des muscles lisses du vagin et du col de l'utérus, et développement des glandes mammaires avec sécrétion; augmentation du volume utérin, décidualisation multifocale (épaississement du stroma, augmentation de la vascularisation du myomètre et de l'endomètre, hypertrophie du myomètre, hyperplasie glandulaire et dilatation de la lumière). Une nécrose de l'épithélium utérin, du myomètre et de l'endomètre a été observée chez une lapine recevant la dose élevée; une autre présentait des foyers de décidualisation dans la rate. Déplétion des tissus lymphoïdes thymiques et dépôts de matériel pseudo-amyloïde dans la rate.
Rat	15 femelles 3 mois	NGM S.O.	0; 0,5; 1,0; 2,5; 10	Aucun décès signalé et aucune observation clinique notable. Baisse proportionnelle à la dose des taux de cholestérol, du poids de l'utérus et des ovaires; augmentation du poids du foie avec la dose de 10 mg/kg. Pas d'observation notable à l'examen microscopique.
Rat	15 femelles 3 mois	NGM/EE 10:1	0; 0,55; 1,1; 2,75; 11,0	Baisse du gain pondéral dans tous les groupes traités. Baisse des érythrocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite dans tous les groupes mais restant dans les limites de la normale. Baisse proportionnelle à la dose du cholestérol et du poids de l'hypophyse, de la thyroïde, des ovaires et des reins. Augmentation du poids des surrénales, du foie et du cœur. Pas d'observation notable à l'examen microscopique; aucune mort.
Rat	110 femelles (témoins) 70 femelles (groupes recevant NGM/EE) 24 mois	NGM/EE 5:1	0; 0,15; 0,6; 3,0	Létalité à 24 mois : témoins, 44/75; dose faible, 20/50; dose intermédiaire, 17/50; dose élevée 24/50 (35 témoins et 20 animaux de chaque groupe traité ont été sacrifiés à 1 an). Légère baisse du gain pondéral dans tous les groupes, incidence plus élevée d'opacités du cristallin dans les groupes traités par rapport aux témoins. Baisse légère des paramètres concernant les hématies dans tous les groupes; légère augmentation des neutrophiles et baisse des lymphocytes. À la dose élevée, baisse du cholestérol pour tous les groupes à 12 et 24 mois. Augmentation de la phosphatase alcaline dans tous les groupes traités à 12 mois. Baisse proportionnelle à la dose du poids de l'utérus et des ovaires et augmentation du poids des surrénales dans tous les groupes traités, et du poids du foie dans les groupes recevant les doses intermédiaire et élevée à 24 mois. Augmentation de l'incidence d'hyperplasie/ hypertrophie des cellules hépatiques, de télangiectasie et de formation d'hématocystes; augmentation de l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre. Augmentation significative de l'incidence d'adénocarcinome des glandes mammaires dans le groupe recevant la dose élevée.

Tableau 2.5 (suite) : Résumé des études de toxicité avec doses répétées, réalisées avec le 17d-NGM/EE et le NGM et l'EE

Espèce	Nbre/sexe/groupe Durée	Substance testée Rapport	Posologie (mg/kg/jour)	Résultats
Rat	100 femelles dans groupe témoin recevant de la carboxyméthyl- cellulose (CMC); 50 femelles dans groupes traités et groupe recevant uniquement de la nourriture 24 mois	NGM/EE 5:1 NG/EE 5:1 NG EE NGM	0,0 0,01875 0,0375 0,075; 0,15 0,0375 0,075 0,15 0,125 0,025 0,125	Létalité : témoins recevant excipient, 49/100; témoins recevant uniquement nourriture, 27/50; dose faible, 22/50 ^a ; dose faible-intermédiaire, 28/50; dose intermédiaire, 30/50; dose élevée, 26/50. Changement mineur et passager du poids corporel et de la consommation alimentaire au début de l'étude. Incidence cumulative d'opacités du cristallin comparable chez témoins et groupes recevant NGM/EE, avec apparition plus rapide mais pas de façon statistiquement différente dans les groupes recevant NGM/EE par rapport aux témoins; légère baisse de l'hématocrite dans le groupe recevant la dose élevée de NGM/EE; baisse du taux de cholestérol dans le groupe recevant la dose élevée de NGM/EE et l'EE seul et augmentation des triglycérides dans tous les groupes recevant les associations progestatif/EE. Changements de poids des organes comparables à la situation dans l'étude précédente; pas de différence significative dans les tumeurs mammaires entre les animaux témoins et les animaux traités.
Chien	4 femelles 3 mois	NGM/EE 10:1	0; 0,28; 1,65; 5,5	Baisse de l'incidence d'œstrus, hypertrophie de la vulve et des glandes mammaires dans tous les groupes traités; augmentation du poids de l'utérus et baisse du poids des ovaires dans tous les groupes traités. Augmentation des leucocytes dans les groupes recevant les doses intermédiaire et élevée. Augmentation du poids du foie et des reins dans ces mêmes groupes. Changements microscopiques similaires à ceux observés avec le NGM utilisé seul. Aucune mort n'a été signalée.
Chien	20 femelles (témoins, dose faible et dose intermédiaire) 16 femelles (dose élevée) 24 mois	NGM/EE 5:1	0; 0,06; 0,15; 0,6 (de façon cyclique)	Létalité : aucune mort. Observations similaires à celles pour le NGM. Baisse des érythrocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite avec dose élevée; augmentation des leucocytes du type neutrophiles avec doses élevée et intermédiaire. Baisse du poids des ovaires et augmentation du poids de l'utérus dans tous les groupes traités. Changements au niveau des organes génitaux et des glandes mammaires similaires à ceux mentionnés plus haut, proportionnels à la dose. Adénome bénin des canaux galactophores chez une chienne recevant la dose élevée.
Chien	15 femelles 84 mois	NGM/EE 5:1 du mois 1 au mois 46 7:1 du mois 47 au mois 84	0; 0,003; 0,03; 0,075 (de façon cyclique) 0; 0,0057; 0,057; 0,1425 (de façon cyclique)	Létalité : témoins, 2; dose faible, 1; dose intermédiaire, 4; dose élevée, 2. Hypertrophie de l'utérus avec les doses élevée et intermédiaire; baisse de l'incidence d'œstrus avec les doses intermédiaire et élevée, opacités du cristallin polaire postérieur dans 1 animal témoin, 4 recevant la dose faible, 3 la dose intermédiaire moyenne et 3 la dose élevée au mois 84. Baisse des érythrocytes surtout avec la dose élevée; augmentations sporadiques des transaminases glutamiques-pyruviques sériques dans tous les groupes; baisse du cholestérol et des triglycérides et augmentation de la Ta avec la dose élevée. Inhibition ovarienne, hyperplasie endométriale kystique et tissu nodulaire hépatique. Tumeurs bénignes des muscles lisses et du tissu conjonctif chez un animal du groupe témoin et un animal des groupes recevant les doses faible et intermédiaire, et 5 animaux du groupe recevant la dose élevée; léiomyosarcome chez une chienne recevant la dose élevée.

Tableau 2.5 (suite) : Résumé des études de toxicité avec doses répétées, réalisées avec le 17d-NGM/EE, le NGM et l'EE

Espèce	Nbre/sexe/groupe Durée	Substance testée Rapport	Posologie (mg/kg/jour)	Résultats
Singe	4 femelles 3 mois	NGM	0; 0,25; 1,5; 5,0	Baisse de la durée des menstruations avec la dose de 5,0 mg/kg. Augmentation du rapport poids du foie/poids corporel avec les doses de 0,25 et de 5 mg/kg; augmentation du rapport poids du cœur/poids corporel avec les doses de 1,5 et de 5 mg/kg. Pas de changement observé à l'examen microscopique ni à l'examen d'anatomie pathologique; aucune mortalité n'a été signalée.
Singe	4 femelles 3 mois	NGM/EE 10:1	0; 0,275; 1,65; 5,5	Baisse de la durée des menstruations avec la dose de 5,5 mg/kg. Augmentation du poids absolu du cœur avec les doses de 0,275 et de 5,5 mg/kg. Stimulation de la sécrétion de glaire cervicale et de l'activité des glandes mammaires avec la dose de 5,5 mg/kg. Hyperplasie et détachement de l'endomètre; augmentation de la taille et du nombre des acini des glandes mammaires. Aucun changement observé au niveau de l'anatomie pathologique; aucune mortalité n'a été signalée.
Singe	4 femelles 6 mois	NGM EE NGM/EE 7:1	0; 0,005 0; 0,0007 0; 0,0057; 0,0285 (de façon cyclique)	Pas de mortalité ni de changement au niveau des signes cliniques, sauf effets sur le cycle menstruel. Menstruation nettement réglée avec le NGM utilisé seul et la dose élevée de l'association NGM/EE et, dans une moindre mesure, avec la dose faible de l'association. Baisse des taux de progestérone dans tous les groupes traités, sauf ceux recevant l'EE seul. Baisse du poids des ovaires dans tous les groupes traités avec augmentation du poids de l'utérus dans le groupe recevant EE seul. Pas de changement observé à l'examen microscopique du foie dans aucun des groupes. L'examen microscopique des organes de la reproduction a indiqué que tous les animaux étaient en phase lutéale, sauf ceux du groupe recevant l'EE seul. Un cas de macula densa a été observé dans le groupe recevant la dose élevée de NGM/EE.
Singe	20 femelles dans le groupe témoin et les groupes recevant la dose faible et intermédiaire 16 femelles dans le groupe recevant la dose élevée 24 mois	NGM/EE 5:1	0; 0,06; 0,3; 0,6 (de façon cyclique)	Létalité : groupe témoin, 1; dose de 0,06 mg/kg, 0; dose de 0,3 mg/kg, 4; dose de 0,6 mg/kg, 1. Baisse du gain pondéral (0,6 mg/kg) et de la menstruation, essentiellement pendant période de retrait (0,3 et 0,6 mg/kg). Augmentation du degré de taches d'hypopigmentation au niveau de la macula lutea dans les groupes traités. Baisse passagère des paramètres des érythrocytes et des plaquettes; augmentation des triglycérides et baisse de la phosphatase alcaline sérique; augmentation passagère du temps de prothrombine et du cholestérol. Baisse du poids des ovaires et de l'utérus; changements au niveau des ovaires, du vagin et des glandes mammaires comme décrits plus haut; augmentation de la vacuolisation de l'épithélium pigmenté de la rétine; cas isolés de foyers de dilatation des sinusoides capsulaires, de congestion et/ou d'hémorragie hépatiques.

Tableau 2.5 (suite) : Résumé des études de toxicité avec doses répétées, réalisées avec le 17d-NGM/EE, le NGM et l'EE

Espèce	Nbre/sexe/groupe Durée	Substance testée Rapport	Posologie (mg/kg/jour)	Résultats
Singe	16 femelles 120 mois	NGM/EE 5:1 (du mois 1 au mois 48) 7:1 (du mois 49 au mois 120)	0; 0,003; 0,03; 0,15 (de façon cyclique) 0; 0,0057; 0,057; 0,285 (de façon cyclique)	Létalité : témoins, 3; dose faible, 1; dose intermédiaire, 0; dose élevée, 2. Baisse passagère du gain pondéral (doses intermédiaire et élevée) et des menstruations, essentiellement pendant la période de retrait (doses intermédiaire et élevée); baisse du nombre de menstruations dans la deuxième partie de l'étude (sujets témoins et ceux recevant la dose élevée); changements cutanés des organes génitaux proportionnels à la dose; nodules mammaires dans 1 animal recevant la dose intermédiaire et 1 autre recevant la dose élevée. Augmentation de l'incidence de sécrétion mammaire (doses intermédiaire et élevée); augmentation de l'intensité de l'hypopigmentation de la macula lutea avec les doses intermédiaire et faible; pas de différence dans l'acuité visuelle. Augmentation des neutrophiles, du temps de céphaline activée, des plaquettes (doses intermédiaire et élevée); augmentation proportionnelle à la dose de la globuline, des transaminases glutamiques-pyruviques sériques, des triglycérides, de la T ₃ et de la T ₄ . Baisse de l'albumine, du captage de la T ₃ et du cholestérol. Augmentation du poids du foie et de l'hypophyse (doses intermédiaire et élevée) et baisse du poids des ovaires (dans tous les groupes). Augmentation de l'incidence et de la quantité de glaire cervicale (doses intermédiaire et élevée); augmentation de la taille des ovaires (toutes les doses); amincissement et kératinisation de la muqueuse vaginale, atrophie ovarienne associée à l'absence de corps jaunes; baisse du nombre de follicules en voie de maturation; atrophie endométriale avec prolifération et/ou décidualisation du stroma; élongation villosité et dilatation des glandes muqueuses du col, atrophie de la muqueuse et métaplasie en colonnes de la muqueuse vaginale, atrophie des oviductes et hyperplasie lobulaire de certaines glandes mammaires avec doses intermédiaire et élevée; carcinome muco-épidermoïde du col et léiomyome avec dose élevée; carcinome des glandes mammaires <i>in situ</i> et papillome intracanalair chez 1 animal recevant la dose élevée; quelques autres tumeurs.

Études de toxicité spéciale

Tableau 2.6 : Résumé des études de toxicité spéciale avec l'association 17d-NGM/EE

Type d'étude	Nbre/groupe/ espèce/durée	Substance testée/ Dose/Voie	Résultats
Irritation primaire	6 lapines avec exposition de 24 heures	6 mg de 17d-NGM/0,75 mg d'EE par timbre Voie dermique	Lapines observées pendant 72 h après le retrait du timbre. Observation d'un érythème léger à bien défini. Les timbres et l'huile minérale (témoin) étaient légèrement irritants.
Sensibilisation	10 cobayes femelles	17d-NGM/EE (dose estimée de 3,0/0,49 mg par disque EVRA®) Voie dermique	Induction : exposition pendant 6 heures, 3 fois par semaine sur une période de 18 jours. Provocation : 14 jours après induction avec timbre appliqué pendant 6 h. Pas de signe de sensibilisation. Le dinitrochlorobenzène (témoin positif) a entraîné une sensibilisation.

Mutagénicité

Le potentiel mutagène du 17d-NGM, du NGM et de l'association NGM/EE a été vérifié à l'aide d'une importante batterie de tests : tests de mutation ponctuelle des cellules bactériennes et mammaliennes, test d'aberration chromosomique, test d'échange de chromatides-sœurs *in vivo* et test du micronoyau *in vivo*. Aucun des tests réalisés avec ces composés n'a indiqué d'activité mutagène.

Carcinogénicité

Une étude initiale de carcinogénicité de l'association NGM/EE (rapport 5:1) a été réalisée chez des rates avec des doses de 0,15 à 3,0 mg/kg/jour. Une augmentation significative de l'incidence des tumeurs mammaires cancéreuses a été observée, particulièrement des adénocarcinomes dans le groupe recevant la dose élevée. Une deuxième étude de carcinogénicité a été réalisée chez la rate avec des doses orales plus faibles de NGM/EE (rapport 5:1) qui allaient de 0,01875 à 0,15 mg/kg/jour. Dans cette étude, l'incidence de tumeurs mammaires était comparable dans les groupes témoins et dans les groupes traités, ce qui tend à corroborer l'existence d'un rapport entre la dose administrée et la réponse.

Dans une étude de sept ans, des posologies orales de 0,003; 0,03 et 0,075 mg/kg/jour de l'association NGM/EE (rapport 5:1) ont été administrées de façon cyclique à des chiennes pendant 46 mois. Puis ces doses ont été augmentées à 0,0057; 0,057 et 0,1425 mg/kg/jour (rapport 7:1) pendant la deuxième moitié de l'étude. On a observé une augmentation de l'incidence de léiomyomes et de léiomyosarcomes, tumeurs des muscles lisses, dans le groupe recevant la dose élevée par rapport aux sujets témoins. Une hyperplasie nodulaire hépatique a également été observée chez quelques chiennes recevant l'association NGM/EE.

Une étude de 10 années portant sur l'association NGM/EE a été réalisée avec des singes rhésus. Les guenons ont reçu des doses orales de 0,003; 0,03 ou 0,15 mg/kg/jour (rapport 5:1) pendant quatre ans, puis des doses de 0,0057; 0,057 ou 0,285 mg/kg/jour (rapport 7:1) pendant les six années suivantes de l'étude, selon un régime cyclique. On a observé la survenue isolée de tumeurs au niveau du vagin et du col de l'utérus chez un animal recevant la dose élevée, au niveau du tissu mammaire lobulaire et canalaire chez un animal recevant la dose élevée, ainsi qu'au niveau de la vessie chez un animal recevant la dose intermédiaire. D'autres tumeurs moins significatives ont été observées, sans prédilection particulière pour les groupes traités.

Reproduction et tératologie

Toutes les études réalisées avec l'association NGM/EE utilisent la préparation orale; l'étude réalisée avec le 17d-NGM utilise la voie sous-cutanée.

Tableau 2.7 : Résumé des études de fertilité et de reproduction réalisées avec le 17d-NGM et l'association NGM/EE

Espèce Substance testée/Rapport Posologie, Durée	Toxicité maternelle	Résumé des paramètres de la reproduction
Fertilité des femelles		
Rat NGM/EE, rapport 5:1 0,03, 0,05, 0,06, 0,0833; 0,120 mg/kg/jour pendant 14 jours, d'avant l'accouplement à l'interruption; accouplement entre femelles traitées et mâles non traités	Baisse minimale du poids corporel avec toutes les doses pendant la première semaine pré-accouplement; réduction du poids pendant la gestation en raison d'une augmentation des résorptions et d'une baisse de la taille des portées; baisse de la fertilité proportionnelle à la dose.	Baisse de l'implantation et de la taille des portées et augmentation des résorptions et des mort-nés, de façon proportionnelle à la dose; baisse de la survie des nouveau-nés avec une dose $\geq 0,06$ mg/kg. Mêmes observations, mais à un degré moindre, dans la première génération filiale.
Toxicité sur l'embryon/le fœtus		
Lapin 17d-NGM 1, 2, 4, 6 mg/kg/jour Jours de gestation 7 à 19	Baisse de la consommation de nourriture avec 6 mg/kg et adhésion ferme du placenta épaissi à la paroi utérine avec doses de 4 mg/kg et plus.	Baisse de l'ossification de l'os du pubis (variation fœtale) observée avec les doses de 1 mg/kg et plus. Baisse du poids des fœtus avec doses de 2 mg/kg et plus. Malformations observées aux doses supérieures, y compris hyperflexion des pattes aux doses de 4 mg/kg et plus, et fente palatine et hyperextension des pattes à la dose de 6 mg/kg. Augmentation des résorptions et baisse du nombre des fœtus vivants avec la dose de 6 mg/kg.
Rat NGM/EE, rapport 5:1 0,012; 0,06; 0,3 mg/kg/jour du jour 6 au jour 15 de gestation	Baisses proportionnelles à la dose du poids corporel et du gain pondéral.	Baisse des implantations et augmentation des résorptions avec la dose élevée. Augmentation de l'incidence des variations de côtes ondulées aux doses intermédiaire et élevée. Aucune malformation n'a été observée.
Lapin NGM/EE, rapport 5:1 0,012; 0,060; 0,3 mg/kg/jour du jour 7 au jour 19 de gestation	Perte du poids corporel moyen observée dans tous les groupes traités.	Résorptions chez 65,5 et 100 % des mères avec la dose intermédiaire et la dose élevée. Aucune malformation ni variation n'a été observée.
Toxicité périnatale/postnatale		
Rat NGM/EE, rapport 5:1 0,03; 0,18; 0,3; 0,6 mg/kg/jour du jour 15 de la gestation jusqu'à la fin de la lactation	Une certaine carence de lactation avec la dose élevée.	Baisse, proportionnelle à la dose, de la fertilité des femelles de la première génération filiale avec une dose $\geq 0,18$ mg/kg/jour. Baisse de la viabilité des petits et du poids des rats avec la dose élevée. Pas d'effets significatifs sur la deuxième génération filiale.

Excipient : Lactate de lauryle dermique

Le lactate de lauryle dermique est composé de > 70 % de lactate de lauryle et de < 30 % d'alcool laurylique et de lactate de lauryle lactoylé. Le lactate de lauryle (LL), de formule moléculaire $C_{15}H_{30}O_3$, est un ester de l'alcool laurylique et de l'acide alpha-hydroxy, acide lactique.

Le lactate de lauryle n'a pas été toxique quand il a été administré par voie orale à cinq rats mâles et cinq rates à raison de 5 ml/kg. Les animaux ont été observés pendant une période de 14 jours pour détecter toute activité pharmacologique et toxicologique.

Le lactate de lauryle n'a pas indiqué de potentiel apparent d'irritation oculaire significative quand on a testé une solution à 10 % p/p sur six lapins New Zealand White. Dans des études réalisées avec des préparations de crèmes pour le visage contenant 5 % de lactate de lauryle, on a observé une irritation minimale ou légère. Une solution de lactate de lauryle à 15 % dans du propylèneglycol a entraîné une irritation oculaire minimale chez des lapins. L'irritation oculaire déterminée avec le test *in vitro* Eytex a été décrite comme étant minimale (0,1 % avec une préparation de crème pour les yeux) à modérée (3,2 % avec une crème pour le visage).

Le potentiel d'irritation dermique présenté par le lactate de lauryle a été évalué dans une étude réalisée sur six lapins New Zealand White avec 0,5 ml d'une solution à 10 % p/p dans du propylèneglycol. Les investigateurs ont trouvé qu'une solution de lactate de lauryle à 10 % causait une irritation minimale. Les études d'irritation dermique primaire chez des lapins, réalisées avec deux produits cosmétiques renfermant du lactate de lauryle appliqués sur un timbre occlusif, ont révélé une irritation minimale (concentration à 1 %) ou légère (concentration à 5 %).

Un test de sensibilisation de contact a été réalisé auprès de cobayes femelles. Les animaux ont reçu pour commencer deux doses de lactate de lauryle, puis une provocation au lactate de lauryle à 5 ou 25 %. Des signes d'une légère irritation ont été observés uniquement dans le groupe recevant la concentration élevée. Cette étude suggère que le lactate de lauryle risque peu d'entraîner une sensibilisation de contact.

Le potentiel mutagène du lactate de lauryle a été étudié de façon exhaustive dans des tests de mutation ponctuelle de cellules bactériennes et mammaliennes, et dans le test du micronoyau *in vivo*. Aucun de ces tests n'a indiqué d'activité mutagène pour le lactate de lauryle.

RÉFÉRENCES

1. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003 Mar;89(3):493-498.
2. Alton KB, Heteyi NS, Shaw C, Patrick JE. Biotransformation of Norgestimate in Women. *Contraception* 1984;29(1):19-29.
3. Anderson FD. Selectivity and minimal androgenicity of norgestimate in monophasic and triphasic oral contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 156 (Supplement):15-21.
4. Back DJ, Orme MLE. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet* 1990;18:472-484.
5. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS *et al.* The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001;85:430-434.
6. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Post-marketing study of ORTHO EVRA[®] and levonorgestrel oral contraceptives with 30 µg of EE in relation to non-fatal venous thromboembolism, ischemic stroke and myocardial infarction. EDMS-USRA-10436025.
7. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Report on the 2007 Update on Postmarketing Study of ORTHO EVRA[®] in Relation to Non-Fatal Venous Thromboembolism, Ischemic Stroke, Acute Myocardial Infarction, and Cerebral Vascular Sinus Thrombosis. Mai 2008. EDMS-USRA-10827326.
8. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Postmarketing Study of ORTHO EVRA[®] and Levonorgestrel-Containing Oral Hormonal Contraceptives with 30 µg of EE in Relation to Non-Fatal Venous Thromboembolism. Final Report. 3 avril 09.
9. Brinton LA, Huggins GR, Lehman HF, Malli K, Savitz DA, Trapido E, Rosenthal J, Hoover R. Long-term use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 1986;38:339-344.
10. Cattaneo M, Vecchi M, Zighetti ML *et al.* High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with inflammatory bowel disease: a pathogenic link with thromboembolic complications? *Thromb Haemost* 1998;80:542-545.
11. Chang ER, Pineau CA, Bernatsky S, Neville C, Clarke AE, Fortin PR. Risk for incident arterial or venous vascular events varies over the course of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33(9):1780-1784.
12. Chobanian *et al.* Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
13. Christensen J, Petrenaite V, Atterman J *et al.* Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007;48(3):484-489.
14. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and

hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-1727.

15. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *CNS Drugs* 2002;16(40):263-272.
16. FDA Labelling Guidance for Combination Oral Contraceptives. Août 1994.
17. Freilinger T, Riedel E, Holtmannspötter M, Dichgans M, Peters N. Ischemic stroke and peripheral arterial thromboembolism in a patient with Crohn's disease: A case presentation. *J Neurol Sci* 2007.
18. Gaffield ME, Curtis KM, Mohllajee AP and Peterson HB. Medical eligibility criteria for new contraceptive methods: combined hormonal patch, combined hormonal vaginal ring and the etonogestrel implant. *Contraception* 2006;73:134-144.
19. Goldbaum GM, Kendrick JS, Hogelin GC, Gentry EM. The relative impact of smoking and oral contraceptive use on women in the United States. *JAMA* 1987;258:1339-1342.
20. Grimes DA, Shields WC. Family planning for obese women: challenges and opportunities. *Contraception* 2005 Jul;72(1):1-4.
21. Haque S, Bruce IN. Therapy insight: systemic lupus erythematosus as a risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:423-430.
22. Hennekens CH, Speizer FE, Lipnick RJ, Rosner B, Bain C, Belanger C, Stampfer MJ, Willett W, Peto R. A case-control study of oral contraceptive use and breast cancer. *JNCI* 1984;72:39-42.
23. Henney JE. Risk of drug interactions with St. John's wort. *JAMA* 2000;283(13).
24. Holdich T, Whiteman P, Orme M *et al.* Effect of lamotrigine on the pharmacology of the combined oral contraceptive pill. *Epilepsia* 1991;32(1):96.
25. i3 drug safety. The Risk of Venous Thromboembolism, Myocardial Infarction, and Ischemic Stroke Among Women Using the Transdermal Contraceptive System Compared to Women Using Norgestimate-Containing Oral Contraceptives With 35 µg Ethinyl Estradiol. Revised Final Report. Janvier 2009.
26. i3 drug safety. The Risk of Venous Thromboembolism, Myocardial Infarction, and Ischemic Stroke Among Women Using the Transdermal Contraceptive System Compared to Women Using Norgestimate-Containing Oral Contraceptives With 35 µg Ethinyl Estradiol. Final Report. 23 juin 2009.
27. Janaud A, Rouffy J, Upmalis D, Dain M-P. A comparison study of lipid and androgen metabolism with triphasic oral contraceptive formulations containing norgestimate or levonorgestrel. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;156 (Supplement):34-38.
28. Janerich DT, Piper JM, Glebatis DM. Oral contraceptives and birth defects. *Am J Epidemiol* 1980; 112:73-79.

29. Jick SS, Kaye JA, Jick H. Further results on the risk of nonfatal venous thromboembolism in users of the contraceptive transdermal patch compared to users of oral contraceptives containing norgestimate and 35 µg of EE. *Contraception* 2007;76:4-7.
30. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 micrograms of ethinyl estradiol. *Contraception* 2006 Mar;73(3):223-8. Epub 2006 Jan 26.
31. Jick SS, Walker AM, Stergachis A, Jick H. Oral contraceptives and breast cancer. *Br J Cancer* 1989; 59:618-621.
32. Karjalainen M, Neovonen P, Backman J. In vitro inhibition of CYP1A2 by model inhibitors, anti-inflammatory analgesics and female sex steroids: predictability of in vivo interactions. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2008;103,157-165
33. Kay CR, Hannaford PC. Breast cancer and the pill - A further report from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Br J Cancer* 1988;58:675-680.
34. Korhonen T, Turpeinen M, Tolonen A, Laine K, Pelkonen O. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro biotransformation of lynestrenol and norethindrone. *J of Steroid Biochem & Mol Biol* 2008;110:56-66.
35. Laine K, Yasar U, Widen J, Tybring G. A screening study on the liability of eight different female sex steroids to inhibit CYP2C9, 2C19 and 3A4 activities in human liver microsomes. *Pharmacology & Toxicology* 2003;93:77-81.
36. Lee LC, Spittell JA Jr, Sauer WG *et al.* Hypercoagulability associated with chronic ulcerative colitis: changes in blood coagulation factors. *Gastroenterology* 1968;54:76-85.
37. Lewis M, Spitzer WO, Heinemann LAJ, MacRae KD, Bruppacher R, Thorogood M on behalf of Transnational Research Group on Oral Contraceptives and Health of Young Women. Third generation oral contraceptives and risk of myocardial infarction: an international case-control study. *Br Med J* 1996;312:88-90.
38. London RS, Chapdelaine A *et al.* Comparative contraceptive efficacy and mechanism of action of the norgestimate-containing triphasic oral contraceptive. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71, Suppl 156:9-14.
39. McPherson K, Drife JO. The pill and breast cancer: why the uncertainty? *Br Med J* 1986;293:709-710.
40. Meade TW, Greenberg G, Thompson SG. Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50- and 35-mcg oestrogen preparations. *Br Med J* 1980;280(6224):1157-1161.
41. Miller DR, Rosenberg L, Kaufman DW, Schottenfeld D, Stolley PD, Shapiro S. Breast cancer risk in relation to early oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 1986;68:863-868.
42. Mok CC. Accelerated atherosclerosis, arterial thromboembolism, and preventive strategies in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2006;35:85-95.

43. Molad R, Levin-Iaina N, Vaturi M, Sulkes J, Sagie A. Heart valve calcification in young patients with systemic lupus erythematosus: a window to premature atherosclerotic vascular morbidity and a risk factor for all-cause mortality. *Atherosclerosis* 2006;185:406-412.
44. Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, Westhoff CL. Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception* 2005; 71:402-408.
45. Nikpour M, Urowitz MB, Gladman DD. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:329-354.
46. Novotny DA, Rubin RJ, Slezak FA, Porter JA. Arterial thromboembolic complications of inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 1992;35(2):193-196.
47. Odland V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? A discussion based on recent recommendations from the European agency for evaluation of medicinal products regarding third generation oral contraceptive pills. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(6):482-490.
48. Oral Contraceptives and the Risk of Cardiovascular Disease. *The Medical Letter* 1983;25 (640):69-70.
49. Orme ME, Back DJ. Interactions between oral contraceptive steroids and broad-spectrum antibiotics. *Clin Expl Derm* 1968;11:327-331.
50. Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH, Leonard JM, Granneman GR. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(2):111-116.
51. Pacifici GM., Viani A, Rizzo G, Carrai M. Plasma Protein Binding of Ethinylloestradiol: Effect of Disease and Interaction with Drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27(7): 362-65.
52. Palmer JR, Rosenberg L, Kaufman DW, Warshauer ME, Stolley P, Shapiro S. Oral Contraceptive Use and Liver Cancer. *Am J Epidemiol* 1989;130:878-882.
53. Paul C, Skegg DG, Spears GFS, Kaldor JM. Oral contraceptives and breast cancer: A national study. *Br Med J* 1986;293:723-725.
54. Phillips A, Demarest K, Hahn DW, Wong F, McGuire JL. Progestational and androgenic receptor binding affinities and in vivo activities of norgestimate and other progestins. *Contraception* 1989; 41(4):399-409.
55. Phillips A, Hahn DW, Klimek S, McGuire JL. A comparison of the potencies and activities of progestogens used in contraceptives. *Contraception* 1987;36(2):181-192.
56. Pike MC, Henderson BE, Krailo MD, Duke A, Roy S. Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: possible modifying effect of formulation and age at use. *Lancet* 1983; 2:926-929.
57. Progestogens and the Cardiovascular System. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142 (B Part 2):717-816.

58. Royal College of General Practitioners: Oral Contraceptives, venous thrombosis, and varicose veins. *J Royal Coll Gen Pract* 1978;28:393-399.
59. Savolainen E, Saskela E, Saxen L. Teratogenic hazards of oral contraceptives analyzed in a national malformation register. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:521-524.
60. Schlesselman J, Stadel BV, Murray P, Lai S. Breast cancer in relation to early use of oral contraceptives. *JAMA* 1988;259:1828-1833.
61. Schlesselman JJ. Cancer of the breast and reproductive tract in relation to use of oral contraceptives. *Contraception* 1989;40:1-38.
62. Shenfield GM. Oral Contraceptives. Are drug interactions of clinical significance? *Drug Saf* 1993 Jul;9(1):21-37.
63. Sidhu J, Job S, Singh S *et al.* The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2005;61(2):191-199.
64. Sidney S, Petitti DB, Soff GA, Cundiff DL, Tolan KK, Quesenberry CP Jr. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception* 2004 Jul;70(1):3-10.
65. Skolnick JL, Stoler BS, Katz DG, Anderson WH. Rifampicin, oral contraceptives and pregnancy. *J Am Med Assoc* 1976;236:1382.
66. Slone D, Shapiro S, Kaufman DW, Rosenberg L, Miettinen OS, Stolley PD. Risk of myocardial infarction in relation to current and discontinued use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1981;305:420-424.
67. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;99:97-101.
68. Stadel BV, Lai S, Schlesselman JJ, Murray P. Oral contraceptives and premenopausal breast cancer in nulliparous women. *Contraception* 1988;38:287-299.
69. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005 Sep;118(9):978-980.
70. Stein PD, Goldman J. Obesity and thromboembolic disease. *Clin Chest Med* 2009;30(3):489-493.
71. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986;61(2):140-145.
72. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1986;315:405-411.
73. The UK National Case-Control Study Group. Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women. *Lancet* 1989;1:973-982.
74. Trussel J. Contraceptive efficacy. In Hatcher RA, Trussel J, Stewart F, Cates W, Stewart GK, Kowal D, Guest F, *Contraceptive Technology: Seventeenth Revised Edition*. New York NY: Irvington Publishers, 1998, in press.
75. Van Giesbergen PLM, Halabi A, Dingemase J. Pharmacokinetic Interaction

between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol. *Int J Clin Pharmacol* 2006;44:113-118.

76. Vessey M, Painter R, Yeates D. Oral contraception and epilepsy: findings in a large cohort study. *Contraception* 2002; 66:77-79.
77. Vessey MP, Smith MA, Yeates D. Return of fertility after discontinuation of oral contraceptives: influence of age and parity. *Brit J Fam Plan* 1986;11:120-124.
78. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:338-346.
79. White T, Jain JK, Stanczyk FZ. Effect of oral versus transdermal steroidal contraceptives on androgenic markers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(6):2055-2059.
80. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Invasive cervical cancer and combined oral contraceptives. *Br Med J* 1985;290:961-965.
81. Zhang H, Cui D, Wang B, Han YH, Balimane P, Yang Z, Sinz M, Rodrigues AD. Pharmacokinetic drug interactions involving 17 α -ethinyl estradiol. A new look to an old drug. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(2):133-157.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrEVRA®

norelgestromine et éthinylestradiol
système transdermique

Le présent dépliant constitue la Partie III d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'EVRA® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'EVRA®. 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 :

- prévention de la grossesse.

Les effets de ce médicament

EVRA® est un timbre contraceptif hormonal qui renferme deux hormones sexuelles femelles (norelgestromine et éthinylestradiol). Le timbre EVRA® adhère à la peau et libère ces hormones dans la circulation sanguine de façon continue à travers la peau. Le profil d'exposition aux hormones produit par le timbre est différent de celui produit par la pilule contraceptive. Parlez à votre professionnel de la santé à propos de ce que ça signifie pour vous lorsque vous utilisez EVRA®.

On a démontré que les contraceptifs hormonaux, y compris EVRA®, sont très efficaces pour prévenir la grossesse lorsqu'ils sont pris selon les instructions du médecin. La grossesse comporte toujours plus de risques que le fait d'utiliser des contraceptifs hormonaux, sauf chez les fumeuses âgées de plus de 35 ans.

Les contraceptifs hormonaux tels qu'EVRA® agissent de deux façons :

1. Ils inhibent la libération mensuelle d'un ovule par les ovaires.
2. Ils modifient la glaire produite par le col de l'utérus, ce qui a pour effet de ralentir la progression des spermatozoïdes à travers cette glaire pour atteindre l'utérus.

Efficacité des méthodes contraceptives hormonales

Quand EVRA® est utilisé correctement, le risque de devenir enceinte est comparable à celui associé aux contraceptifs oraux combinés, qui ont un taux d'efficacité de plus de 99 pour 100 dans la prévention de la grossesse (lorsqu'ils sont pris de la façon indiquée et que la quantité d'œstrogène est de 20 µg ou plus).

Un taux d'efficacité de 99 pour 100 signifie que, si 100 femmes utilisaient le timbre contraceptif pendant un an, une femme du groupe deviendrait enceinte.

Le risque de devenir enceinte augmente avec une utilisation incorrecte.

Autres moyens de prévenir la grossesse

Il existe d'autres méthodes de contraception. Elles sont généralement moins efficaces que les méthodes de contraception hormonales comme la pilule anticonceptionnelle ou EVRA®, mais lorsqu'elles sont bien utilisées, elles peuvent être suffisamment efficaces pour de nombreuses femmes.

Le tableau suivant donne les taux de grossesse observés pour différentes méthodes de contraception, ainsi que pour l'absence de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes en un an.

Grossesses signalées pour 100 femmes par année

Pilule combinée	moins de 1 à 2
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Condom avec spermicide (gelée ou mousse)	1 à 6
Minipilule	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec spermicide (gelée ou mousse)	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique ou toute autre méthode du calendrier	2 à 20
Aucune contraception	60 à 85

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

L'utilisation efficace des méthodes de contraception autres que le timbre contraceptif peut exiger un peu plus d'effort que le simple fait de remplacer un seul timbre par semaine pendant trois semaines sur quatre, mais il s'agit d'un effort que de nombreux couples parviennent à accomplir avec succès.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

EVRA® ne convient pas à toutes les femmes. Chez un petit nombre de femmes, des effets secondaires graves peuvent survenir. Votre médecin vous informera si vous avez une affection qui pourrait constituer un risque pour vous. Vous devez utiliser EVRA® toujours sous la surveillance de votre médecin.

Ne pas utiliser EVRA® si vous présentez ou avez présenté l'une des affections mentionnées ci-dessous ou si vous trouvez actuellement dans l'une des situations suivantes :

- caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs, ou thrombophlébite (inflammation des veines)
- accident vasculaire cérébral (AVC), crise cardiaque, ou maladie des artères coronaires (p. ex. angine de poitrine)
- maladie des valvules cardiaques avec complications
- hypertension artérielle grave
- diabète avec complications
- anomalies connues de la coagulation qui pourraient augmenter le risque de développer des caillots de sang
- taux très élevés de cholestérol ou de triglycérides sanguins
- vous fumez et avez plus de 35 ans
- migraines
- intervention chirurgicale majeure programmée
- période prolongée d'alitement
- jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau), maladie du foie ou tumeur du foie
- cancer connu ou soupçonné du sein ou de l'utérus ou autre type de cancer qui dépend des œstrogènes
- pertes sanguines vaginales anormales de cause inconnue
- perte de la vue causée par une maladie des vaisseaux sanguins des yeux
- grossesse connue ou soupçonnée
- prise de paritaprévir, de ritonavir, d'ombitasvir avec ou sans dasabuvir pour le traitement de l'hépatite C.
- allergie (hypersensibilité) à l'éthinylestradiol, à la norelgestromine ou à l'un des autres ingrédients d'EVRA® (voir **Les ingrédients médicinaux sont** et **Les ingrédients non médicinaux sont**).

Les ingrédients médicinaux sont :

la norelgestromine et l'éthinylestradiol

Les ingrédients non médicinaux sont :

Enveloppe extérieure : Couche externe en polyéthylène et couche interne en polyester.

Couche intermédiaire : Adhésif en polyisobutylène/polybutène, crosopvidone, textile en polyester non tissé, lactate de lauryle.

Garniture protectrice : Pellicule de polyéthylène téréphtalate avec un revêtement de polydiméthylsiloxane sur une face.

Le timbre EVRA® ne contient aucun composant métallique.

Les formes posologiques sont :

Le système transdermique EVRA® est offert sous forme de timbre mince en plastique beige qui adhère à la peau, renfermant 6 mg de norelgestromine et 0,6 mg d'éthinylestradiol. La partie adhésive du timbre renferme les hormones norelgestromine et éthinylestradiol, qui sont libérées dans la circulation sanguine de façon continue à travers la peau.

Le système transdermique EVRA® libère environ 35 microgrammes d'éthinylestradiol et 200 microgrammes de norelgestromine toutes les 24 heures.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les résultats d'une étude récente indiquent que les femmes qui utilisaient le timbre contraceptif ORTHO EVRA® (la préparation d'EVRA® commercialisée aux États-Unis) présentaient un risque accru de caillots de sang dans les jambes ou dans les poumons par rapport aux femmes qui utilisaient un contraceptif oral. Lors d'une étude différente, on n'a observé aucune différence quant au risque de caillots de sang dans les jambes ou dans les poumons chez les utilisatrices d'ORTHO EVRA® par rapport aux utilisatrices d'un contraceptif oral. Les femmes obèses courent un risque particulièrement élevé de survenue de caillots de sang.

La cigarette augmente le risque d'effets secondaires cardiovasculaires graves (problèmes de cœur et de vaisseaux sanguins) en présence de contraceptifs hormonaux. Ce risque augmente avec l'âge et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les fumeuses âgées de plus de 35 ans ne doivent pas utiliser les contraceptifs hormonaux, y compris EVRA®.

Le timbre contraceptif NE PROTÈGE PAS contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/sida.

Pour obtenir une protection contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms de latex ou de polyuréthane EN MÊME TEMPS que le timbre contraceptif.

N'utilisez pas EVRA® si vous prenez de l'ombitasvir, du paritaprévir, du ritonavir, avec ou sans dasabuvir pour le traitement de l'hépatite C. Utiliser ces médicaments au même moment qu'EVRA® pourrait causer des problèmes de foie, comme une augmentation des taux de l'enzyme hépatique ALT. Consultez votre médecin ou pharmacien pour savoir comment recommencer EVRA® après la fin de votre traitement contre l'hépatite C (voir **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT - Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament).**

Renseignements actualisés sur le risque de caillots sanguins

Il existe maintenant plusieurs études ayant évalué le risque de caillots sanguins dans les jambes et les poumons chez des femmes qui utilisaient ORTHO EVRA® comparativement à des femmes utilisant des contraceptifs oraux. Ces études ont rapporté des résultats s'échelonnant de l'absence de toute augmentation du risque de caillots sanguins jusqu'à un risque approximativement doublé de caillots sanguins chez les femmes utilisant ORTHO EVRA®.

AVANT d'utiliser EVRA®, informez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous fumez
- vous pesez plus de 90 kg (198 lb)
- vous avez des antécédents personnels de maladie des seins (p. ex. masses dans le sein) ou antécédents de cancer du sein dans la famille
- vous faites de l'hypertension
- vous avez un taux élevé de cholestérol
- vous avez le diabète
- vous avez une maladie du cœur ou des reins
- vous avez des antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie
- vous avez des antécédents de dépression
- vous avez des antécédents de maladie du foie ou de jaunisse
- vous portez des lentilles cornéennes
- vous avez des fibromes utérins (tumeurs bénignes de l'utérus)
- vous êtes peut-être enceinte ou vous allaitez
- vous avez ou avez eu des « tâches de grossesse ». Il s'agit de tâches ou plaques jaunâtres à brunes, en particulier sur le visage (appelées « chloasma » ou « masque de grossesse »). Ces tâches pourraient ne pas disparaître complètement même après l'arrêt de l'utilisation d'EVRA®. Protégez votre peau du soleil et des rayons ultraviolets. Cela pourrait aider à prévenir l'apparition de ces tâches ou à éviter qu'elles empirent.

Vous devez également informer votre médecin de tout antécédent familial de caillots de sang, crise cardiaque ou accident vasculaire cérébral (AVC).

Lorsque vous portez EVRA®, vous ne devez pas exposer la zone d'application à des **sources de chaleur** telles que : coussins chauffants, couvertures chauffantes, matelas d'eau chauffés, lampes chauffantes, saunas, bains à remous chauds, exposition intensive au soleil, etc., car ceci pourrait augmenter la capacité du médicament à traverser la peau et donc entraîner une exposition excessive à l'œstrogène contenu dans le timbre. Cette situation peut aussi se présenter si vous avez de la fièvre. Communiquez avec votre médecin si vous présentez de la fièvre.

Si vous consultez un autre médecin, dites-lui que vous utilisez le timbre contraceptif EVRA®.

Si vous devez subir des épreuves de laboratoire, dites-le à

votre médecin, car certaines analyses de sang peuvent être affectées par les contraceptifs hormonaux.

Dites-lui également si vous devez subir une intervention chirurgicale **MAJEURE**. Vous devez consulter votre médecin au sujet de l'arrêt d'EVRA® quatre semaines avant l'intervention chirurgicale et de la nécessité de ne pas en reprendre l'utilisation pendant un certain temps après celle-ci ou pendant le repos au lit.

EVRA® doit être utilisé uniquement sous la surveillance d'un médecin, et un suivi régulier est nécessaire afin d'identifier des effets secondaires associés à son utilisation. Pendant votre visite le médecin peut mesurer votre pression artérielle, faire un examen des seins, de l'abdomen ou du bassin, y compris un frottis de Papanicolaou. Consultez votre médecin trois mois ou moins après l'examen initial. Par la suite, consultez-le au moins une fois par an. Utilisez le timbre contraceptif EVRA® uniquement sur l'avis du médecin et suivez attentivement toutes les instructions de ce dernier. Vous devez suivre le mode d'emploi à la lettre, sinon vous pourriez devenir enceinte.

Si vous et votre médecin décidez que, pour vous, les avantages du timbre contraceptif EVRA® l'emportent sur les risques, vous devriez savoir ce qui suit :

RISQUES ASSOCIÉS À L'UTILISATION D'EVRA®

1. Troubles circulatoires (y compris des caillots dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)

Il y a eu des cas de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de caillots de sang dans les jambes, les poumons et les yeux chez des femmes utilisant EVRA®. Les caillots de sang constituent l'effet secondaire grave le plus courant des contraceptifs hormonaux, y compris le timbre contraceptif. Le risque de développer un caillot de sang est particulièrement élevé pendant la première année d'utilisation d'une première contraception hormonale ou lors de la réinstauration du même, ou d'un différent, contraceptif hormonal après une pause de 4 semaines ou plus. Un caillot peut se produire dans plusieurs parties du corps.

Soyez à l'affût des signes et symptômes des effets indésirables graves suivants et consultez votre médecin immédiatement s'ils se manifestent :

- Douleur thoracique aiguë, crachements de sang ou manque soudain de souffle. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans un poumon.
- Douleur ou enflure dans un mollet. Ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans la jambe.
- Douleur en étau ou pesanteur dans la poitrine. Ce symptôme pourrait indiquer une crise cardiaque.
- Mal de tête intense et soudain ou aggravation de maux

de tête, vomissements, étourdissements ou évanouissements, troubles de la vue ou de la parole, ou encore faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe. Ces symptômes pourraient indiquer un accident vasculaire cérébral (AVC).

- Perte soudaine de la vue, partielle ou complète. Ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans l'œil.

Chacune de ces manifestations peut entraîner la mort ou l'invalidité. Des caillots peuvent également se former, bien que rarement, dans les vaisseaux sanguins de l'œil, entraînant la cécité ou une dégradation de la vue, ou dans un vaisseau sanguin qui alimente un bras ou une jambe, entraînant des lésions ou même la perte du membre.

L'incidence des caillots de sang est plus élevée chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux. Le risque de formation de caillots semble augmenter avec la dose d'œstrogène. **Il est donc important d'utiliser la plus petite dose d'œstrogène possible.**

2. Cancer du sein

Les principaux facteurs de risque du cancer du sein sont l'âge et des antécédents marqués de cancer du sein dans la famille (mère ou sœur). Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, le fait de ne jamais avoir eu d'enfant et le fait d'avoir eu une première grossesse à terme à un âge avancé.

Certaines utilisatrices de contraceptifs hormonaux peuvent courir un risque plus élevé d'avoir un cancer du sein avant la ménopause, qui a lieu vers l'âge de 50 ans. Ces femmes peuvent être des utilisatrices de longue date de contraceptifs hormonaux (plus de huit ans) ou des femmes qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'utilisation de contraceptifs hormonaux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Un diagnostic précoce peut toutefois réduire l'effet du cancer sur l'espérance de vie d'une femme. Malgré ce qui précède, les risques liés aux contraceptifs hormonaux semblent être faibles.

Toutes les femmes devraient se faire examiner les seins chaque année par un professionnel de la santé.

DEMANDEZ CONSEIL À VOTRE MÉDECIN SUR LA FAÇON DE PRATIQUER L'AUTO-EXAMEN DES SEINS ET FAITES CET EXAMEN RÉGULIÈREMENT.

3. Cancer du col de l'utérus

Au cours de certaines études, on a découvert une hausse de l'incidence du cancer du col de l'utérus chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux, bien que ces résultats puissent être liés à des facteurs autres que la prise de contraceptifs oraux. Toutefois, on ne dispose pas de preuves suffisantes pour exclure la possibilité que les

contraceptifs oraux puissent causer de tels cancers.

4. Tumeurs du foie

L'utilisation à court et à long terme des contraceptifs oraux a également été liée à la croissance de tumeurs du foie. Ces tumeurs sont **extrêmement** rares. Étant donné que le timbre contraceptif contient des hormones semblables à celles que renferment les contraceptifs oraux, cette association peut également exister avec le timbre contraceptif.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous avez une douleur aiguë ou une masse dans l'abdomen.

5. Affections de la vésicule biliaire

Les utilisatrices de contraceptifs hormonaux, y compris le timbre contraceptif, courent plus de risques d'avoir une affection de la vésicule biliaire, y compris de l'inflammation et des calculs biliaires, nécessitant une intervention chirurgicale au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après quatre ou cinq ans d'utilisation.

6. Crises convulsives

Il y a eu de rares cas de crises convulsives chez des femmes utilisant le timbre contraceptif EVRA[®]. Il est important de communiquer immédiatement avec votre médecin si vous éprouvez une crise convulsive ou si votre trouble convulsif (p. ex. épilepsie) s'aggrave.

7. Poids corporel > 90 kg (198 lb)

L'efficacité d'EVRA[®] pourrait être diminuée chez les femmes pesant plus de 90 kg (198 lb). Si vous pesez plus de 90 kg (198 lb), adressez-vous à votre médecin pour déterminer la méthode de contraception qui vous conviendrait le mieux.

8. Utilisation pendant la grossesse

Vous ne devez pas utiliser de contraceptifs hormonaux, y compris le timbre contraceptif EVRA[®], si vous croyez être enceinte. Ils n'empêcheront pas la grossesse de se poursuivre. Il n'existe cependant aucune donnée qui laisse supposer que les contraceptifs hormonaux puissent nuire au développement d'un enfant à naître. Interrogez votre médecin à propos des risques pour l'enfant à naître qui seraient associés aux médicaments pris pendant la grossesse.

9. Utilisation après un accouchement, une fausse couche ou un avortement thérapeutique

Après un accouchement, une fausse couche ou un avortement thérapeutique, votre médecin vous indiquera le bon moment pour commencer à utiliser EVRA[®].

10. Grossesse après l'arrêt d'EVRA[®]

Vous serez menstruée lorsque vous cesserez d'utiliser

EVRA®. Il est possible qu'un certain temps passe avant que vous ne deveniez enceinte après l'arrêt du timbre contraceptif, surtout si vous aviez des cycles menstruels irréguliers avant d'utiliser le timbre contraceptif.

Rien n'indique que l'utilisation de contraceptifs hormonaux immédiatement avant une grossesse nuise au développement du fœtus. Cependant, lorsqu'une femme cesse d'utiliser le timbre contraceptif pour devenir enceinte, son médecin peut lui recommander une autre méthode de contraception jusqu'à ce qu'elle ait eu une première menstruation sans contraceptif hormonal. De cette façon, il sera plus facile de déterminer la date de conception.

11. Utilisation pendant l'allaitement

Si vous allaitez, consultez votre médecin avant de commencer à utiliser EVRA®. Les contraceptifs hormonaux sont transmis à l'enfant par le lait maternel. Quelques effets indésirables ont été signalés chez l'enfant, y compris un jaunissement de la peau (jaunisse) et une augmentation du volume mammaire. Par ailleurs, les contraceptifs hormonaux combinés peuvent réduire la quantité et la qualité de votre lait. Cependant, si on attend que la lactation soit établie avant de recommencer à utiliser des contraceptifs hormonaux, il ne semble pas que la quantité ni la qualité du lait maternel soient affectées. Vous devez utiliser une méthode de contraception mécanique, car l'allaitement ne protège que partiellement d'une grossesse et cette protection partielle diminue nettement si vous allaitez pendant une longue période de temps. Il est déconseillé d'utiliser des contraceptifs hormonaux combinés pendant l'allaitement. Vous ne devriez envisager de commencer à utiliser EVRA® qu'après avoir complètement sevré votre enfant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez actuellement ou avez pris dans le passé d'autres médicaments, même des médicaments sans ordonnance ou des produits à base de plantes. Certains médicaments peuvent interagir avec les contraceptifs hormonaux, y compris EVRA®, et réduire leur efficacité contraceptive ou provoquer des saignements inattendus (saignements ou tachetures intermenstruels). EVRA® peut aussi modifier l'effet d'autres médicaments. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien à quel moment vous devez utiliser une méthode de contraception supplémentaire non hormonale (comme des condoms, de la mousse spermicide ou une éponge).

Parmi les médicaments qui peuvent interagir avec EVRA®, on compte :

- des médicaments utilisés contre l'épilepsie (p. ex. carbamazépine, oxcarbazépine, éthosuximide, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rufinamide, topiramate, lamotrigine)
- des antibiotiques (p. ex. pénicilline, métronidazole, cotrimoxazole, nitrofurantoïne, sulfamides)

- des médicaments utilisés contre la tuberculose (p. ex. rifampicine et rifabutine)
- le (fos)aprépitant (médicament utilisé contre les nausées)
- la sélégiline (médicament utilisé contre la maladie de Parkinson)
- la tizanidine (médicament utilisé contre la sclérose en plaques [SC])
- il a été démontré qu'aucune interaction n'existe entre EVRA® et la tétracycline
- des médicaments utilisés contre le VIH/sida (p. ex. atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir, étravirine, névirapine) ou des médicaments d'association contre le VIH/sida contenant du cobicistat
- la cyclosporine
- des antifongiques (p. ex. griséofulvine, itraconazole, kétoconazole, voriconazole, fluconazole)
- l'acide salicylique
- des anticoagulants
- le remède à base de plantes appelé millepertuis commun (herbe de Saint-Jean) (des grossesses et des saignements intermenstruels ont été rapportés par des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés qui ont également pris du millepertuis commun)
- des médicaments pour l'hypertension
- des bronchodilatateurs (médicaments utilisés pour le traitement de l'asthme, de la maladie pulmonaire obstructive chronique, de la bronchite chronique, p. ex. théophylline)
- des médicaments antidiabétiques
- la prednisone, la prednisolone
- des médicaments réduisant le taux de lipides (p. ex. atorvastatine, rosuvastatine)
- des sédatifs (p. ex. benzodiazépines, barbituriques, hydrate de chloral, glutéthimide, méprobamate)
- des stimulants (p. ex. modafinil)
- des antiacides
- l'acétaminophène
- le bosentan (médicament utilisé contre l'hypertension pulmonaire, qui correspond à une pression sanguine élevée dans les vaisseaux sanguins situés entre le cœur et les poumons)
- l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir avec ou sans dasabuvir (utilisés pour traiter l'hépatite C)
- le jus de pamplemousse
- certains suppléments nutritionnels (p. ex. vitamine C, vitamine B₁₂, acide folique)

Cette liste d'interactions médicamenteuses possibles avec EVRA® n'est pas complète. Communiquez avec votre médecin pour tout autre renseignement concernant les interactions médicamenteuses.

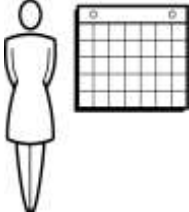

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

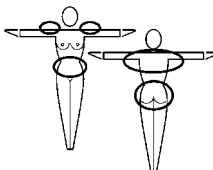
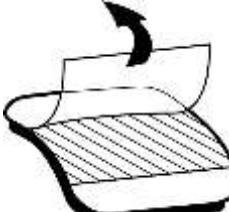

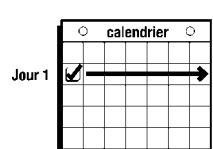
Comment utiliser EVRA®

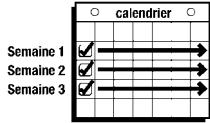
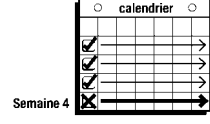
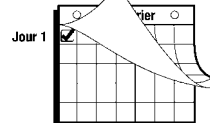
Le système contraceptif transdermique vous empêche de devenir enceinte en diffusant des hormones dans votre corps à travers la peau. Le timbre doit adhérer parfaitement à votre peau pour agir correctement. Ce système suit un cycle de quatre semaines, c'est-à-dire 28 jours. Vous appliquerez un nouveau timbre chaque semaine pendant trois semaines : 21 jours en tout. Vous n'appliquerez pas de timbre pendant la quatrième semaine. Vous aurez votre menstruation cette semaine-là. Autrement dit, chaque nouveau timbre sera appliqué le même jour de la semaine. Ce jour sera votre « Jour de changement du timbre ». *Par exemple, si vous appliquez votre premier timbre un lundi, vous devrez appliquer tous vos timbres le lundi.* Vous ne porterez qu'un seul timbre à la fois.

Le lendemain du jour correspondant à la fin de la Semaine 4, vous commencerez un nouveau cycle de quatre semaines en appliquant un nouveau timbre.

Gardez ces instructions

<p>1.</p> 	<p>Si c'est la première fois que vous utilisez le timbre contraceptif, attendez le premier jour de votre menstruation. <i>Le jour où vous appliquerez votre premier timbre sera le Jour 1. Votre Jour de changement du timbre sera toujours ce même jour de la semaine.</i></p>
<p>2. CHOISISSEZ UNE OPTION :</p>  <p><input type="checkbox"/> Début Premier jour OU <input type="checkbox"/> Début Dimanche</p>	<ul style="list-style-type: none"> pour un début Premier jour : appliquez votre premier timbre pendant les premières 24 heures de votre menstruation. <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> pour un début Dimanche : appliquez votre premier timbre le premier dimanche qui suit le début de votre menstruation. <i>Tant pour un début Premier jour que pour un début Dimanche, vous devrez utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant la première semaine de votre premier cycle seulement.</i>

<p>3.</p> 	<p>Choisissez un endroit de votre corps pour appliquer le timbre.</p> <p>Appliquez le timbre sur les fesses, l'abdomen, la partie supérieure et externe du bras ou le haut du torse, à un endroit où il n'y aura pas de frottement avec des vêtements ajustés.</p> <p>N'appliquez jamais le timbre sur les seins. <i>Pour éviter une irritation, appliquez chaque nouveau timbre à un endroit différent de votre peau.</i></p>
<p>4.</p> 	<p>Ouvrez la pochette en papier d'aluminium en la déchirant le long du bord avec les doigts. Saisissez fermement un coin du timbre et sortez-le de la pochette avec précaution. <i>Un timbre peut parfois coller à l'intérieur de la pochette - faites attention de ne pas retirer par mégarde la garniture transparente en sortant le timbre.</i> Ensuite, comme illustré ci-contre, enlevez la moitié de la garniture protectrice transparente. Évitez de toucher la surface adhésive.</p>
<p>5.</p> 	<p>Placez le timbre sur la peau et enlevez alors l'autre moitié de la garniture. Appuyez fermement sur le timbre avec la paume de la main pendant 10 secondes, en vous assurant que les bords adhèrent bien. <i>Vérifiez chaque jour que votre timbre est bien collé.</i></p>
<p>6.</p> 	<p>Portez le timbre pendant 7 jours (une semaine). Le Jour de changement du timbre, le Jour 8, enlevez le timbre usagé. Appliquez immédiatement un nouveau timbre. <i>Le timbre usagé renferme encore du médicament; avant de le jeter, pliez-le soigneusement en deux de sorte qu'il adhère à lui-même.</i></p>

<p>7.</p>  <p>Semaine 1 Semaine 2 Semaine 3</p>	<p>Vous appliquerez un nouveau timbre la Semaine 2 (Jour 8) et à nouveau la Semaine 3 (Jour 15), le Jour de changement du timbre. <i>Pour éviter une irritation, n'appliquez pas le nouveau timbre au même endroit de votre peau.</i></p>
<p>8.</p>  <p>Semaine 4</p>	<p>Ne portez pas de timbre la Semaine 4 (du Jour 22 au Jour 28). Vous devriez avoir votre menstruation cette semaine-là.</p>
<p>9.</p>  <p>Jour 1</p>	<p>Commencez votre nouveau cycle de quatre semaines en appliquant un nouveau timbre le Jour de changement du timbre normal, c'est-à-dire le lendemain du Jour 28 – quel que soit le jour du début ou de la fin de votre menstruation.</p>

Si votre timbre n'adhère plus bien, que les extrémités se soulèvent ou que le timbre est tombé

- **Depuis moins d'un jour**, essayez de le remettre en place ou appliquez immédiatement un nouveau timbre. Aucune méthode de contraception supplémentaire n'est nécessaire. *Votre Jour de changement du timbre restera le même.*
- **Depuis plus d'un jour OU si vous ne savez pas exactement depuis combien de temps il est décollé, VOUS POUVEZ DEVENIR ENCEINTE. Commencez immédiatement un nouveau cycle de quatre semaines** en appliquant un nouveau timbre. *Vous avez maintenant un nouveau Jour 1 et un nouveau Jour de changement du timbre. Vous devez utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant la première semaine de votre nouveau cycle.*
- N'essayez pas de réappliquer un timbre s'il ne colle plus, s'il s'est collé à lui-même ou à une autre surface, si un corps étranger s'y est collé ou s'il s'est déjà décollé partiellement ou complètement auparavant. N'utilisez aucun ruban adhésif ni bandage pour maintenir le timbre en place. Si vous ne pouvez pas le remettre en place, appliquez immédiatement un nouveau timbre.

Surdose

En cas de surdosage soupçonné, enlevez tous les timbres et communiquez avec votre médecin, votre hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Un surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements, et des saignements vaginaux pourraient se produire.

Si vous oubliez de changer votre timbre

- **Au début d'un cycle de timbres**
Semaine 1 (Jour 1) : Si vous oubliez d'appliquer votre timbre, **vous pouvez devenir enceinte** : *vous devez utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant une semaine.* Appliquez le premier timbre de votre nouveau cycle aussitôt que vous vous en apercevez. *Vous avez maintenant un nouveau Jour de changement du timbre et un nouveau Jour 1.* Si vous avez eu des relations sexuelles durant cette période, vous pourriez être à risque de grossesse. Consultez votre médecin ou votre clinique.
- **Au milieu de votre cycle de timbres**
Semaine 2 ou Semaine 3 : Si vous oubliez de changer votre timbre pendant un ou deux jours, appliquez un nouveau timbre aussitôt que vous vous en apercevez. Appliquez encore un nouveau timbre le Jour de changement du timbre. Aucune méthode de contraception supplémentaire n'est nécessaire.
- **Semaine 2 ou Semaine 3** : Si vous oubliez de changer votre timbre pendant plus de deux jours, **vous pouvez devenir enceinte** : commencez un nouveau cycle de quatre semaines aussitôt que vous vous en apercevez, en appliquant un nouveau timbre. *Vous avez maintenant un nouveau Jour de changement du timbre et un nouveau Jour 1. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire pendant la première semaine de votre nouveau cycle.*
- **À la fin de votre cycle de timbres**
Semaine 4 : Si vous oubliez d'enlever votre timbre, retirez-le aussitôt que vous vous en apercevez. Commencez le cycle suivant le Jour de changement du timbre normal, c'est-à-dire le lendemain du Jour 28. Aucune méthode de contraception supplémentaire n'est nécessaire.
- **Au début du cycle de timbres suivant**
Jour 1 (Semaine 1) : Si vous oubliez d'appliquer votre timbre, **vous pouvez devenir enceinte** : appliquez le premier timbre de votre nouveau cycle aussitôt que vous vous en apercevez. *Vous avez maintenant un nouveau Jour de changement du timbre et un nouveau Jour 1. Vous devez utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant la première semaine de votre nouveau cycle.*
- **Vous ne devez jamais rester sans porter de timbre pendant plus de sept jours.**

Autres renseignements

- Appliquez toujours votre timbre sur une peau sans poil, propre et sèche. Évitez les endroits où la peau est rouge, irritée ou coupée. N'utilisez pas de crème, d'huile, de poudre ni de maquillage sur la peau à l'endroit où vous appliquerez un timbre ni près du timbre que vous portez. Cela pourrait décoller partiellement le timbre.
- Vous ne devez pas couper, endommager, ni modifier le timbre de quelque façon que ce soit.
- Si l'utilisation d'un timbre provoque une irritation désagréable, vous pouvez appliquer un nouveau timbre à un autre endroit jusqu'au prochain Jour de changement du timbre. Vous ne devez porter qu'un seul timbre à la fois.
- Certains médicaments peuvent changer le mode d'action du système contraceptif transdermique. Si vous prenez un médicament, vous devez en aviser votre fournisseur de soins de santé AVANT d'utiliser le timbre. *Vous devrez peut-être utiliser une méthode de contraception supplémentaire.*

Comment se débarrasser d'EVRA®

Le timbre usagé contient encore des hormones actives. Pliez le timbre usagé soigneusement en deux de sorte qu'il adhère à lui-même, mettez-le ainsi plié dans un contenant résistant, de préférence avec une fermeture à l'épreuve des enfants, avant de le jeter au rebut en vous assurant qu'il reste hors de la portée des enfants et des animaux familiers. Les ingrédients hormonaux actifs restant dans le timbre peuvent avoir des effets nocifs s'ils atteignent un milieu aquatique. On ne doit pas jeter un timbre usagé dans les toilettes ou le déposer dans des systèmes d'évacuation de déchets liquides.

Quand vous passez de la pilule à EVRA®

Si vous passez de la pilule à EVRA®, attendez d'avoir vos menstruations. Si vous n'avez pas vos menstruations dans les cinq jours qui suivent la prise de votre dernière pilule active, consultez votre médecin ou votre clinique avant de commencer EVRA®.

Rappels importants

1. Il est important d'utiliser EVRA® en suivant à la lettre les instructions de cette notice. Les erreurs de dosage accroissent le risque de devenir enceinte. C'est le cas si vous commencez votre cycle de contraception en retard ou si vous oubliez les jours de changement prévus.
2. N'utilisez pas EVRA® pour une autre indication que celle pour laquelle il a été prescrit. EVRA® a été prescrit uniquement pour vous. Ne le donnez pas à d'autres personnes qui peuvent désirer un moyen de contraception.
3. Vous devez porter un timbre par semaine pendant trois semaines suivies d'une semaine sans timbre. **Vous ne**

devez jamais rester sans porter de timbre pendant plus de sept jours de suite. Si vous ne portez pas de timbre pendant plus de sept jours de suite et que vous avez des rapports sexuels pendant cette période, vous courez le risque de devenir enceinte. Consultez votre médecin ou votre clinique.

4. **Si vous n'êtes pas sûre de la marche à suivre en cas d'erreur de dosage :**
 - Utilisez une **méthode supplémentaire** de contraception chaque fois que vous avez des rapports sexuels.
 - Contactez votre fournisseur de soins de santé pour lui demander des directives.
5. N'omettez d'utiliser aucun timbre, même si vous n'avez pas de rapports sexuels fréquents.
6. **De nombreuses femmes ont des tachetures ou de légères pertes sanguines, une sensibilité des seins ou des nausées au cours des trois premiers cycles.** Si ces symptômes se manifestent, n'arrêtez pas d'utiliser EVRA®. Habituellement, la situation se corrige d'elle-même. Si la situation ne s'améliore pas, consultez votre médecin ou votre clinique.
7. **Les erreurs d'utilisation de vos timbres peuvent aussi causer des tachetures ou des saignements légers.**
8. Contrairement à la pilule, la quantité de médicament que le timbre EVRA® libère ne devrait pas être affectée par **les vomissements ou la diarrhée.**
9. **Si vous désirez modifier votre « Jour de changement du timbre »** pour l'appliquer un autre jour de la semaine, consultez votre médecin.
10. **Assurez-vous de toujours avoir sous la main :**
 - **une méthode de contraception non hormonale** (comme des condoms, de la mousse spermicide ou une éponge) à utiliser comme méthode supplémentaire en cas d'erreur de dosage.
11. **Si vous avez de la difficulté à vous rappeler de changer votre timbre contraceptif,** consultez votre médecin ou votre clinique sur la façon de faciliter le changement de votre timbre ou sur une autre méthode de contraception.
12. **Il n'est pas nécessaire d'arrêter d'utiliser le timbre contraceptif EVRA® pour se donner une période de repos.**
13. Pour le changement du timbre, reportez-vous à la section **Comment utiliser EVRA®**.

Si vous avez des questions ou si vous n'êtes pas sûre de bien comprendre les renseignements figurant dans cette notice, consultez votre médecin ou votre clinique.

Absence de menstruation

Il peut y avoir des moments où vous n'aurez pas vos menstruations régulières pendant la semaine sans timbre. Si vous avez utilisé EVRA® correctement et que vous n'avez pas de menstruations à la fin d'un cycle, continuez à utiliser EVRA® pendant le cycle suivant mais assurez-vous d'abord d'en informer votre fournisseur de soins de santé. Si vous n'avez pas utilisé EVRA® selon les instructions et que vous n'avez pas eu de menstruations au cours d'un mois donné, ou si vous n'avez pas eu de menstruations deux fois de suite, vous pourriez être enceinte. Consultez immédiatement votre fournisseur de soins de santé pour déterminer si vous êtes enceinte. Arrêtez d'utiliser EVRA® et utilisez une méthode de contraception non hormonale jusqu'à ce que vous soyez sûre de ne pas être enceinte.

Grossesse due à l'échec du timbre contraceptif

L'incidence de grossesses dues à l'échec de la contraception hormonale est d'environ un pour cent (c.-à-d. une grossesse pour 100 femmes par an) si la méthode est utilisée correctement. Le risque de devenir enceinte augmente avec son utilisation incorrecte. En cas d'échec du timbre contraceptif, le risque pour le fœtus est minime.

Avantages non contraceptifs des contraceptifs hormonaux

On a signalé plusieurs bienfaits pour la santé liés à l'utilisation des contraceptifs hormonaux :

- réduction de l'incidence du cancer de l'utérus et des ovaires;
- réduction de la probabilité de lésions bénignes (non cancéreuses) du sein et de kystes ovariens;
- réduction des pertes de sang au cours des menstruations et cycles plus réguliers, ce qui réduit le risque d'anémie ferriprive (causée par une carence en fer);
- réduction de la sévérité des douleurs menstruelles et du syndrome prémenstruel;
- réduction de la sévérité de l'acné, de l'hirsutisme (croissance excessive des poils) et d'autres affections liées aux hormones mâles;
- fréquence moindre de grossesses ectopiques (tubaires);
- fréquence moindre de maladie inflammatoire pelvienne aiguë.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires suivants ont été observés lors d'études menées chez des femmes utilisant EVRA® :

Irritation de la peau

Une irritation de la peau, des rougeurs ou une éruption peuvent survenir au site d'application. Dans ce cas, on peut appliquer un nouveau timbre à un autre endroit jusqu'au Jour de changement suivant.

Pertes sanguines vaginales

Les pertes sanguines vaginales inattendues ou les tachetures disparaissent en général après les premiers cycles d'utilisation du timbre contraceptif. Ces effets ne constituent pas généralement une indication qu'il faut cesser d'utiliser EVRA®. Si les pertes sanguines surviennent au cours de plusieurs cycles ou durent plus de quelques jours, consultez votre médecin.

Autres effets secondaires

Très fréquents : gêne dans les seins, nausées, mal de tête, menstruations douloureuses.

Fréquents : douleur/gêne abdominale, acné, allergie, douleur au dos, saignements intermenstruels, grossissement des seins, douleur aux seins, bronchite, toux, diarrhée, étourdissements, fatigue, fièvre, flatulence, symptômes ressemblant à la grippe, démangeaisons génitales, menstruations plus abondantes, inflammation, migraine, douleur musculaire, éruption cutanée, écoulement nasal ou nez bouché, mal de gorge, infection urinaire, écoulement vaginal, gêne/infection vaginale, vomissements, prise de poids.

Peu fréquents : caillot de sang dans un poumon

Les symptômes additionnels suivants ont été signalés chez des femmes prenant des contraceptifs hormonaux en général :

Crampes ou ballonnement abdominal
Changements au niveau des seins (sensibilité, grossissement)
Changement d'appétit
Changement du flux menstruel, tachetures, aménorrhée (absence de menstruation)
Changements de la pigmentation de la peau (peuvent être permanents)
Dépression
Difficulté à porter des lentilles cornéennes
Poussée excessive de poils/cheveux ou perte de cheveux
Rétention d'eau/gonflement des bras ou des jambes
Augmentation de la taille des fibromes utérins (croissances bénignes dans l'utérus)
Jaunisse (jaunissement de la peau ou des yeux)
Nervosité
Changement de poids corporel (prise ou perte)

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptômes/effets		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu fréquents	Douleur abdominale, nausées ou vomissements ou masse dans l'abdomen		✓	
	Masse dans le sein		✓	
	Crises convulsives			✓
	Douleur en étau ou pesanteur dans la poitrine			✓
	Douleur ou enflure dans la jambe			✓
	Sensation de tristesse persistante			✓
	Douleur thoracique aiguë, crachats de sang ou manque soudain de souffle			✓
	Perte soudaine de la vue, partielle ou complète, ou vision double			✓
	Mal de tête intense et soudain ou aggravation de maux de tête, vomissements, étourdissements, évanouissements, troubles de la vue ou de la parole, ou encore faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe			✓
	Pertes sanguines vaginales anormales		✓	
	Enflure inhabituelle des membres		✓	
	Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			✓

Très rares	Réaction allergique sévère pouvant se manifester par une enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge et causer des difficultés à avaler ou à respirer.			✓
------------	---	--	--	---

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'utilisation du timbre contraceptif EVRA[®], veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver entre 15 et 25 °C. Ne pas réfrigérer ni congeler. Garder les timbres dans leur pochette protectrice à l'intérieur de la boîte d'origine. Appliquer le timbre dès sa sortie de l'emballage.

Garder les systèmes transdermiques neufs et usagés hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur 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

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en allant sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web du fabricant (www.janssen.com/canada) ou en communiquant avec le promoteur, Janssen Inc. au : 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.

Ce dépliant a été préparé par :
Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : mars 2020

Marques de commerce utilisées sous licence.