MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrYASMIN® 21

PrYASMIN® 28

Comprimés à 3,0 mg de drospirénone et 0,030 mg d'éthinylestradiol

Contraceptif oral

Traitement de l'acné

Bayer Inc.
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga, Ontario
L4W 5R6
Canada
http://www.bayer.ca

Date de révision :
1 février 2022

L3-1

Numéro de contrôle de la présentation : 196901

© 2022, Bayer Inc.

® MC : voir www.bayer.ca/tm-mc

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.....3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....26
SURDOSAGE.....29
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....30
CONSERVATION ET STABILITÉ.....34
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....34
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....34

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....35
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....35
ÉTUDES CLINIQUES.....37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....38
TOXICOLOGIE.....40
RÉFÉRENCES.....46

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE.....50

PrYASMIN® 21

PrYASMIN® 28

drospirénone et éthinylestradiol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 – Sommaire des renseignements sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
orale	comprimé/3,0 mg de drospirénone et 0,030 mg d'éthinylestradiol	Lactose monohydraté *Une liste complète figure à la rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

YASMIN (drospirénone et éthinylestradiol) est indiqué pour :

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

CONTRE-INDICATIONS

YASMIN ne doit pas être utilisé chez les femmes :

- qui présentent ou ont déjà présenté une thrombophlébite ou des troubles thrombo-emboliques
- qui présentent ou ont déjà présenté des troubles vasculaires cérébraux
- qui présentent ou ont déjà présenté un infarctus du myocarde ou une coronaropathie
- qui présentent une cardiopathie valvulaire accompagnée de complications
- qui présentent ou ont déjà présenté un prodrome de thrombose (p. ex. accident ischémique transitoire, angine de poitrine)
- qui présentent un ou des facteurs de risque graves ou de multiples facteurs de risque de thrombose artérielle ou veineuse :
  - hypertension artérielle grave (tension artérielle systématiquement ≥ 160/100 mm Hg)
  - prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que mutation Leiden du facteur V et résistance à la protéine C activée, déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, hyperhomocystéinémie et anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique)
  - dyslipoprotéinémie grave

    - tabagisme chez une femme de plus de 35 ans
    - diabète avec atteinte vasculaire
    - chirurgie lourde associée à un risque élevé de thromboembolie postopératoire
    - immobilisation prolongée
- qui prennent en concomitance une association de médicaments contre le virus de l'hépatite C, soit l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- qui présentent une hépatopathie évolutive ou qui présentent ou ont déjà présenté une tumeur hépatique bénigne ou maligne
- qui présentent un cancer du sein ou chez qui un cancer du sein est soupçonné
- qui présentent un cancer de l'endomètre ou chez qui une autre néoplasie œstrogénodépendante est présente ou soupçonnée
- qui présentent un saignement vaginal anormal de cause inconnue
- qui présentent un ictère d'origine stéroïdienne ou un ictère cholostatique ou qui ont déjà présenté un ictère gravidique
- qui présentent une lésion oculaire quelconque causée par une maladie vasculaire ophtalmique, telle que perte partielle ou totale de la vue ou anomalie des champs visuels
- qui sont enceintes ou qu'on soupçonne d'être enceintes
- qui présentent ou ont déjà présenté des migraines avec aura focale
- qui présentent ou ont déjà présenté une pancréatite associée à une hypertriglycéridémie grave
- qui présentent une insuffisance rénale
- qui présentent un dysfonctionnement hépatique
- qui présentent une insuffisance surrénale
- qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant; une liste complète figure à la rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge, surtout chez les femmes de plus de 35 ans, et avec le nombre de cigarettes fumées. C'est pourquoi les fumeuses de plus de 35 ans ne doivent pas utiliser de contraceptifs oraux combinés, y compris YASMIN. Il faut conseiller aux femmes de ne pas fumer (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire, ci-dessous).

Les contraceptifs hormonaux **NE CONFÈRENT AUCUNE PROTECTION** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/sida. Pour la protection contre les ITS, on recommande l'utilisation de condoms en latex ou en polyuréthanne **EN PLUS** du contraceptif hormonal.

Généralités

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

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

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

La prise d'un contraceptif hormonal combiné est associée à une hausse du risque de plusieurs troubles graves, dont infarctus du myocarde, thromboembolie, accident vasculaire cérébral (AVC), néoplasie hépatique et maladie de la vésicule biliaire; le risque de maladies graves et de décès est toutefois faible chez les femmes en bonne santé qui ne présentent pas de facteurs de risque sous-jacents. Le risque de maladies et de décès augmente considérablement en présence d'autres facteurs de risque comme l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité et le diabète. Les autres troubles médicaux qui ont été associés à des effets indésirables sur la circulation sont le lupus érythémateux disséminé (1), le syndrome hémolytique et urémique (2-4), les maladies

inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) (5), la drépanocytose (6), la valvulopathie et la fibrillation auriculaire (7, 8).

On a signalé que les troubles suivants pouvaient survenir ou s'aggraver tant pendant la grossesse que pendant la prise d'un COC, bien qu'un lien direct avec les COC ne soit pas bien établi : porphyrie (9), lupus érythémateux disséminé (10), syndrome hémolytique et urémique (11), chorée de Sydenham (12, 13), herpes gestationis (14, 15) et baisse de l'acuité auditive liée à l'otospongiose (16).

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

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

Carcinogenèse et mutagenèse

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

Cancer du sein

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

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

Il faut apprendre aux femmes qui prennent un contraceptif oral comment pratiquer l'auto-examen des seins et leur dire de prévenir leur médecin si elles décèlent une masse. Un examen clinique

annuel des seins est également recommandé, car la prise de médicaments contenant des œstrogènes peut accélérer la progression du cancer du sein.

Cancer du col de l'utérus

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

Carcinome hépatocellulaire

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

Les données obtenues chez l'animal figurent à la rubrique TOXICOLOGIE.

Appareil cardiovasculaire

Facteurs qui prédisposent à la coronaropathie

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

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

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

Hypertension

Les patientes qui présentent une hypertension artérielle essentielle dont la tension artérielle est bien maîtrisée peuvent prendre un contraceptif hormonal, mais seulement sous surveillance étroite. Si une élévation marquée de la tension artérielle survient à un moment quelconque chez

une patiente normotendue ou hypertendue, celle-ci doit cesser de prendre le médicament sur-le-champ. On a signalé une augmentation de la tension artérielle chez des femmes prenant un COC, surtout chez des femmes d'un certain âge ou qui prenaient depuis longtemps un COC.

Système endocrinien et métabolisme

Diabète

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

Effets sur les lipides et autres effets métaboliques

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

Appareil digestif

Selon les études épidémiologiques publiées, il se peut qu'il y ait un lien entre la prise d'un COC et la survenue de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse, bien que ce lien ne soit pas bien établi (17-22).

Appareil génito-urinaire

Saignements vaginaux

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

Fibromes

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

Système hématologique

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

La prise de tout COC accroît le risque de thromboembolie veineuse (TEV). La hausse du risque de TEV est maximale pendant la première année où une femme prend un COC ou recommence à prendre le même ou un autre COC (après avoir cessé pendant au moins quatre semaines). Les

données d'une importante étude de cohortes prospective à trois volets laissent entendre que la hausse du risque est surtout présente au cours des trois premiers mois. La TEV menace le pronostic vital et est mortelle dans 1 à 2 % des cas (23).

Une importante étude de cohortes prospective à trois volets a montré qu'il y avait environ huit à dix cas de TEV pour 10 000 années-femmes chez les utilisatrices de contraceptifs oraux à faible teneur en œstrogène (< 50 µg d'éthinylestradiol). Selon les plus récentes données, il y aurait environ 4,4 cas de TEV pour 10 000 années-femmes chez les femmes qui ne prennent pas de COC et ne sont pas enceintes, et de 20 à 30 cas pour 10 000 années-femmes chez les femmes enceintes ou en postpartum.

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

Plusieurs études épidémiologiques ont été menées pour comparer les COC contenant de la drospirénone aux autres COC pour ce qui est du risque de TEV. Deux études de cohortes prospectives ont révélé que le risque de TEV associé aux COC contenant de la drospirénone était comparable à celui associé aux autres COC, y compris les COC contenant du lévonorgestrel (24, 25). Une étude cas-témoin et trois études de cohortes rétrospectives ont donné à penser que le risque de TEV associé aux COC contenant de la drospirénone était supérieur à celui associé aux COC contenant du lévonorgestrel (26-29). Selon deux autres études cas-témoins emboîtés, le risque de TEV idiopathique est deux et trois fois plus grand chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone que chez les utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel (30, 31). Ces études rétrospectives ont donné à penser que le risque de TEV chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone pourrait être de 1,5 à 3 fois plus élevé. Les problèmes méthodologiques inhérents aux études épidémiologiques rendent l'interprétation de leurs résultats complexe (26-31). Toutefois, les prescripteurs doivent peser les bienfaits et les risques chez une patiente donnée à la lumière des études épidémiologiques rétrospectives actuelles donnant à penser que le risque de TEV est plus grand avec les COC contenant de la drospirénone qu'avec les COC contenant du lévonorgestrel.

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

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

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

Les symptômes d'EP sont notamment apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une respiration rapide, toux soudaine avec expectoration possible de sang, douleur thoracique

vive pouvant être aggravée par l'inspiration profonde, sentiment d'anxiété, étourdissements ou vertiges aigus et battements de cœur rapides ou irréguliers. Certains de ces symptômes (p. ex. essoufflement et toux) sont aspécifiques et pourraient être pris à tort pour des troubles plus courants ou moins graves (p. ex. infections des voies respiratoires).

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

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

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

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

Les autres facteurs de risque généraux de TEV ou de TEA comprennent les suivants, sans toutefois s'y limiter : vieillissement, obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m^2), antécédents personnels ou familiaux (si un membre de sa famille a présenté une TEV ou une TEA relativement tôt dans sa vie, la patiente pourrait y être génétiquement prédisposée) et lupus érythémateux disséminé. Si on croit qu'une femme présente une prédisposition héréditaire ou acquise à la TEV ou à la TEA, il faut l'adresser à un spécialiste avant de lui prescrire un COC. Le risque de TEV et de TEA peut être temporairement accru par une immobilisation prolongée, une chirurgie lourde ou un traumatisme. Dans ces situations, on recommande d'interrompre la prise du COC (en cas de chirurgie non urgente, au moins quatre semaines d'avance) et de ne la reprendre que deux semaines après que la femme ait retrouvé sa mobilité totale. Par ailleurs, les patientes qui présentent des varices ou qui ont une jambe dans le plâtre doivent être surveillées de près. Les autres facteurs de risque sont notamment le tabagisme (le risque est d'autant plus grand lorsque la femme qui fume vieillit, surtout après 35 ans), la dyslipoprotéinémie, l'hypertension, la migraine, la valvulopathie et la fibrillation auriculaire.

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

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

Foie/voies biliaires/pancréas

Dans certains cas d'élévation des enzymes hépatiques signalés au cours des essais cliniques sur YASMIN, une contribution possible de YASMIN ne pouvait être exclue. YASMIN est contre-indiqué en présence d'hépatopathie évolutive (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire).

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

Ictère

Chez les femmes qui ont des antécédents d'ictère, les contraceptifs oraux doivent être prescrits avec grande prudence et sous surveillance étroite. Une cholostase liée à la prise de contraceptifs oraux a été décrite chez des femmes qui avaient déjà présenté une cholostase de la grossesse. La prise d'un contraceptif hormonal peut entraîner une cholostase chez les femmes qui ont des antécédents de cholostase.

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

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

Maladie de la vésicule biliaire

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

Nodules hépatiques

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

Hépatite C

Il faut interrompre la prise de YASMIN avant d'entreprendre un régime thérapeutique contre le virus de l'hépatite C incluant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Au cours des essais cliniques sur l'emploi de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir, avec ou sans

dasabuvir, les élévations de l'ALT de 5 à plus de 20 fois supérieures à la limite supérieure de la normale étaient significativement plus fréquentes chez les femmes en santé et les femmes infectées par le virus de l'hépatite C qui prenaient des agents contenant de l'éthinylestradiol, tels que les COC. On peut reprendre le traitement par YASMIN environ deux semaines après la fin du traitement d'association contre le virus de l'hépatite C.

Système immunitaire

Œdème de Quincke

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber des symptômes d'œdème de Quincke, en particulier chez les femmes qui présentent un œdème de Quincke héréditaire (32-34).

Système nerveux

Migraine et maux de tête

L'apparition ou l'exacerbation de migraines ou la survenue de maux de tête récurrents, persistants ou intenses commande l'arrêt de la prise du contraceptif hormonal et l'évaluation de la cause. Le risque d'accident vasculaire cérébral peut être plus élevé chez les femmes qui prennent un contraceptif oral et ont des migraines (voir CONTRE-INDICATIONS).

Œil

Maladie oculaire

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

Lésions oculaires

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

Considérations péri-opératoires

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

Psychiatrie

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

Rein

Rétention aqueuse

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

Fonction sexuelle et reproduction

Retour de la fertilité

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

Aménorrhée

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

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

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

Réduction de l'efficacité

L'efficacité des COC peut être réduite si la femme oublie de prendre des comprimés, présente des troubles gastro-intestinaux ou prend d'autres médicaments (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Peau

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

Populations particulières

Femmes enceintes

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

Femmes qui allaitent

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

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

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

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de YASMIN n'ont pas été établies chez les femmes de moins de 16 ans. YASMIN n'est pas indiqué avant l'apparition des premières règles.

Personnes âgées

YASMIN n'est pas indiqué après la ménopause.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Examen physique et suivi

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

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

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

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

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

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

Les réactions indésirables qui suivent ont aussi été signalées chez des patientes prenant des contraceptifs oraux. Des nausées et des vomissements, qui sont en général les réactions indésirables les plus fréquentes, surviennent chez environ 10 % ou moins des patientes au cours du premier cycle. Les autres réactions aux contraceptifs oraux qui sont en général moins courantes ou ne surviennent qu'à l'occasion sont les suivantes :

- accentuation de la courbure de la cornée
- altération de la fonction rénale
- aménorrhée pendant et après le traitement
- augmentation de la taille d'un léiomyome utérin
- baisse de l'acuité auditive liée à l'otospongiose[a]
- candidose vaginale
- cataractes

- chloasma ou mélasme pouvant persister
- chorée
- chorée de Sydenham[a]
- chute des cheveux
- colite ulcéreuse
- diarrhée
- diminution de la tolérance aux glucides
- diminution possible de la lactation si le contraceptif oral est pris immédiatement après l'accouchement
- douleur abdominale
- dysménorrhée
- éruption hémorragique
- érythème noueux
- érythème polymorphe
- état dépressif
- étourdissements
- formation de calculs biliaires[1]
- herpes gestationis[a]
- hirsutisme
- hyperplasies endocervicales
- hypersensibilité
- hypertension
- hypertriglycéridémie (risque accru de pancréatite chez les utilisatrices de COC)
- ictère cholestatique
- ictère lié à une cholestase[a]
- intolérance aux verres de contact
- lupus érythémateux disséminé[a]
- maladie de Crohn
- maux de tête
- microrragies
- migraine
- modification du flux menstruel
- modifications de l'appétit
- modifications de la libido

[1] Survenue ou aggravation de troubles pour lesquels le lien avec la prise d'un COC est incertain
[a] Survenue ou aggravation de troubles pour lesquels le lien avec la prise d'un COC est incertain

- modifications de la tolérance au glucose ou effet sur l'insulinorésistance périphérique
- modifications mammaires (sensibilité, augmentation du volume des seins, sécrétion)
- nervosité
- névrite optique
- œdème
- œdème de Quincke (les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber des symptômes d'œdème de Quincke chez les femmes qui présentent un œdème de Quincke héréditaire)
- pancréatite
- pertes vaginales
- phénomène de Raynaud
- porphyrie[a]
- prise ou perte de poids
- prurit lié à une cholestase[a]
- rash (allergique)
- rhinite
- saignements intermenstruels
- stérilité temporaire après l'arrêt du traitement
- symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel
- symptômes gastro-intestinaux (tels que crampes abdominales et ballonnement)
- syndrome évoquant une cystite
- syndrome hémolytique et urémique[a]
- thrombose rétinienne
- troubles auditifs
- troubles de la fonction hépatique
- urticaire
- vaginite

Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.

Les réactions indésirables suivantes sont celles qui ont été le plus souvent signalées au cours des essais cliniques sur YASMIN, soit par plus de 1 % des participantes, et qui peuvent être ou non liées au médicament : maux de tête, troubles menstruels, douleur mammaire, douleur

abdominale, nausées, leucorrhée, syndrome grippal, acné, moniliase vaginale, dépression, diarrhée, asthénie, dysménorrhée, douleur dorsale, infection, pharyngite, pertes intermenstruelles, migraine, vomissements, étourdissements, nervosité, vaginite, sinusite, cystite, bronchite, gastro-entérite, réaction allergique, infection des voies urinaires, prurit, labilité émotionnelle, chirurgie, rash et infection des voies respiratoires supérieures.

Réactions indésirables au médicament moins courantes au cours des essais cliniques

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

Réactions indésirables au médicament survenues depuis la commercialisation

Selon l'expérience cumulative obtenue depuis la commercialisation de YASMIN, l'incidence de la thromboembolie veineuse (cas signalés de façon spontanée) est de 5,1 cas pour 100 000 années-femmes (35).

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

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

De plus, des événements thromboemboliques veineux et artériels (occlusion, thrombose ou embolie veineuse périphérique profonde/occlusion, thrombose ou embolie vasculaire pulmonaire et infarctus/infarctus du myocarde/infarctus cérébral ou accident vasculaire cérébral non

hémorragique) ont été signalés comme des réactions indésirables au médicament liées à la prise de YASMIN dans le cadre de la pharmacovigilance (voir CONTRE-INDICATIONS etMISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système hématologique). La déclaration de ces réactions étant volontaire et la population, de taille incertaine, il n'est pas toujours possible de faire une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un rapport de causalité avec l'exposition au médicament.

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

Étude de surveillance active post-commercialisation

Une étude de surveillance active de cohorte, prospective, contrôlée et non interventionnelle (EURAS) a été menée en Europe pour comparer l'utilisation de contraceptifs oraux contenant de la DRSP (YASMIN) à celle d'autres contraceptifs oraux du point de vue des risques d'événements indésirables cardiovasculaires et d'autres événements qui y sont associés (24). Au cours de cette étude, 58 674 utilisatrices de contraceptifs oraux ont été activement suivies pendant au total 142 475 années-femmes et 2,4 % des femmes ont été perdues de vue. Les rapports des risques instantanés pour les thromboembolies veineuses (TEV) et pour toutes les thromboembolies (TE) ont été de près de 1 et ne donnent donc pas à penser que le risque soit plus grand chez les utilisatrices de YASMIN. Les résultats excluent un risque de thromboembolie 1,5 fois plus élevé chez les utilisatrices de YASMIN que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux contenant du lévonorgestrel (LNG) et un risque de thromboembolie 1,2 fois plus élevé chez les utilisatrices de YASMIN que chez les utilisatrices d'autres contraceptifs oraux. Aucun cas d'arythmie pouvant évoquer une augmentation du taux de potassium sérique (p. ex. en raison de l'activité antiminéralocorticoïde de la DRSP) n'a été observé au cours de cette étude de surveillance post-commercialisation.

Le Tableau 2 présente les rapports des risques instantanés et les intervalles de confiance pour les TEV, les thromboembolies artérielles (TEA) et les TE.

Tableau 2 – Rapports des risques instantanés (RRI) ajustés et intervalles de confiance pour les TEV, les TEA et les TE (analyse selon le traitement)

	Comparaison entre YASMIN et les CO contenant du LNG		Comparaison entre YASMIN et d'autres CO		Comparaison entre le LNG et d'autres CO	
	RRI	**IC de 95 %**	**RRI**	**IC de 95 %**	**RRI**	**IC de 95 %**
TEV	1,05	0,61 à 1,81	0,77	0,48 à 1,26	0,87	0,55 à 1,37
TEA	0,25	0,05 à 1,17	0,34	0,08 à 1,52	0,30	0,07 à 1,29
TE[a]	0,85	0,51 à 1,42	0,69	0,44 à 1,12	0,76	0,49 à 1,17

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

a Toutes les thromboembolies (TEV et TEA)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La prise concomitante d'un contraceptif oral et de certains autres médicaments peut entraîner des saignements intermenstruels et/ou modifier l'effet de l'un ou l'autre des médicaments (voir Tableau 3 et Tableau 4). Une réduction de l'efficacité du contraceptif oral est plus probable avec les préparations à faible teneur hormonale. Avant de prescrire un contraceptif oral à une patiente, il faut connaître tous les médicaments qu'elle prend, qu'ils soient ou non de prescription.

Interactions médicament-médicament

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

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Antiacides		Réduction de l'absorption intestinale des progestatifs.	Deux heures doivent séparer la prise d'un contraceptif oral et celle d'un antiacide.
Antibiotiques (36)	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation entérohépatique, côlon irritable.	Traitement de courte durée : utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire ou un autre médicament. Traitement de longue durée : utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
	Rifabutine Rifampicine	Augmentation du métabolisme des progestatifs. Accélération présumée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomiques hépatiques. Perturbation de la circulation entérohépatique.	Traitement de courte durée : utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire ou un autre médicament. Traitement de longue durée : utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux, ce qui accroît le risque d'ictère cholostatique.	
Anticonvulsivants (37-39)	Carbamazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Topiramate	Induction des enzymes microsomiques hépatiques. Métabolisme rapide des œstrogènes et augmentation de la liaison du progestatif et de l'éthinylestradiol à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG).	Utiliser un contraceptif oral à plus forte teneur hormonale (50 µg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Hypocholestérolé-miants	Clofibrate	Réduction des taux sériques élevés de triglycérides et de cholestérol, ce qui réduit l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
Inhibiteurs de la protéase du VHC	Bocéprévir Télaprévir	Pas encore confirmé.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Inhibiteurs de la protéase du VIH (40)	Ritonavir	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (41, 42)	Névirapine	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Benzodiazépines Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.	Traitement de courte durée : utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire ou un autre médicament. Traitement de longue durée : utiliser une autre méthode de contraception non hormonale ou augmenter la dose du contraceptif oral.
Autres médicaments	Antihistaminiques Analgésiques Antimigraineux Phénylbutazone Vitamine E	Une réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux a été signalée mais n'a pas encore été confirmée.	

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

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

On recommande aux femmes qui reçoivent un traitement à long terme par des inducteurs actifs des enzymes hépatiques d'utiliser une méthode de contraception non hormonale fiable.

L'étude de la prise concomitante par voie orale de contraceptifs hormonaux combinés et de plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. le ritonavir) ou du VHC (p. ex. le télaprévir et le bocéprévir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. la névirapine) a révélé que dans certains cas, l'ASC (aire sous la courbe) moyenne de l'œstrogène ou du

progestatif était significativement modifiée (augmentation ou diminution). L'efficacité et l'innocuité des contraceptifs oraux pourraient être altérées. Les pourvoyeurs de soins doivent consulter la monographie de produit de chaque inhibiteur de la protéase du VIH/VHC pour en savoir davantage sur les interactions médicament-médicament.

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

Les contraceptifs oraux peuvent aussi entraver le métabolisme d'autres médicaments (voir Tableau 4), ce qui peut en faire augmenter (p. ex. cyclosporine) ou diminuer (p. ex. lamotrigine) les concentrations plasmatiques et tissulaires.

Tableau 4 – Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol ou d'acétaldéhyde.	Utiliser avec prudence.
Agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-2	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Les contraceptifs oraux augmentent la concentration des facteurs de coagulation et réduisent l'efficacité des anticoagulants. Les contraceptifs oraux peuvent toutefois potentialiser l'action des anticoagulants chez certaines patientes.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
Anticonvulsivants	Tous	La rétention aqueuse peut accroître le risque de convulsions.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
	Lamotrigine	Des convulsions peuvent survenir par suite de la réduction des concentrations de lamotrigine.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
Antidiabétiques	Hypoglycémiants oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent altérer la tolérance au glucose et accroître la glycémie.	Utiliser un œstroprogestatif oral à faible dose ou une autre méthode de contraception non hormonale. Surveiller la glycémie.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthyldopa	L'œstrogène cause une rétention sodique et le progestatif n'a pas d'effet.	Utiliser un contraceptif oral à faible teneur en œstrogène ou une autre méthode de contraception non hormonale.
	Bêta-bloquants	Potentialisation de l'effet du médicament (diminution du métabolisme).	Adapter au besoin la dose du médicament. Surveiller l'état cardiovasculaire.

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Antipyrétiques	Acétaminophène	Augmentation du métabolisme et de la clairance rénale.	Il se peut qu'on doive augmenter la dose du médicament.
	Antipyrine	Altération du métabolisme.	Réduire la dose du médicament.
	AAS	Les effets de l'AAS peuvent être réduits par la prise à court terme d'un contraceptif oral.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'AAS en cas de traitement prolongé par l'AAS.
Acide aminocaproïque		En théorie, une hypercoagulabilité peut survenir parce que les contraceptifs oraux augmentent les taux de facteurs de coagulation.	Éviter la prise concomitante.
Bêta-mimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Adapter au besoin la dose du médicament. L'activité du médicament peut être excessive si le contraceptif oral est abandonné.
Caféine		Les effets de la caféine peuvent être potentialisés car les contraceptifs oraux peuvent altérer le métabolisme hépatique de la caféine.	Utiliser avec prudence.
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Son action peut être bloquée par les contraceptifs oraux. Les contraceptifs oraux peuvent aussi augmenter le métabolisme du clofibrate.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose du clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée des concentrations sériques.	Il pourrait être nécessaire de réduire la dose.
Cyclosporine		Possibilité d'augmentation des concentrations de cyclosporine et d'hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de cyclosporine.
Antiviraux à action directe (AAD)	Ombitasvir, paritaprévir, ritonavir, avec ou sans dasabuvir	On a montré que les AAD étaient associés à une augmentation des taux d'ALT de 5 à plus de 20 fois la limite supérieure de la normale chez les femmes en bonne santé ou infectées par le virus de l'hépatite C.	Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Foie/voies biliaires/pancréas
Acide folique		On a signalé que les contraceptifs oraux altéraient le métabolisme des folates.	La patiente pourrait devoir accroître sa consommation d'acide folique ou prendre un supplément.
Mépéridine		Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC en raison de la diminution du métabolisme de la mépéridine.	Associer avec prudence.
Phénothiaziniques	Toutes les phénothiazines, réserpine et médicaments semblables	Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémiant de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou un contraceptif oral à plus faible teneur hormonale. En cas de galactorrhée ou d'hyperprolactinémie, utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Sédatifs et hypnotiques	Diazépam Chlordiazépoxide Lorazépam Oxazépam	Augmentation de l'effet (augmentation du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Réduction de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les concentrations de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (possiblement d'autres)	Augmentation des effets secondaires (p. ex. la dépression).	Utiliser avec prudence.
Vitamine B_{12}		On a signalé que les contraceptifs oraux pouvaient réduire les concentrations sériques de vitamine B_{12}.	La patiente pourrait devoir accroître sa consommation de vitamine B_{12} ou prendre un supplément.

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

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

La prise concomitante de YASMIN et de certains autres médicaments peut entraîner une augmentation du taux de potassium sérique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il faut noter qu'au cours de tous les essais cliniques sur YASMIN, la prise à court ou à long terme d'un AINS était permise.

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

Interactions médicament-herbe médicinale

Les produits contenant du millepertuis commun (*Hypericum perforatum*) peuvent produire une induction des enzymes hépatiques (cytochrome P_{450}) et de la glycoprotéine p (un transporteur de médicaments) et réduire l'efficacité des stéroïdes contraceptifs. Des saignements intermenstruels peuvent aussi y être associés.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

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

Tests hépatiques

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

Tests de la coagulation

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

Test de la fonction thyroïdienne

Augmentation de la fixation de la thyroxine aux protéines, comme en témoignent l'élévation des concentrations de thyroxine sérique totale et la diminution de la fixation de la T_3 sur résine.

Lipoprotéines

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

Gonadotropines

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

Tolérance au glucose

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

Prélèvements tissulaires

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

Effets du médicament sur le mode de vie

Aucune étude n'a été menée pour déterminer si YASMIN altérait la capacité de conduire ou d'utiliser des machines.

Interactions métaboliques

Drospirénone

Le métabolisme de la drospirénone (DRSP) et les effets possibles de la DRSP sur les enzymes hépatiques du cytochrome P_{450} (CYP) ont fait l'objet d'études *in vitro* et *in vivo* (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique – Métabolisme). Au

cours des études *in vitro*, la DRSP n'a pas modifié le renouvellement des substrats modèles des isoenzymes CYP1A2 et CYP2D6, mais a inhibé le renouvellement des substrats modèles des isoenzymes CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, la CYP2C19 étant la plus sensible. L'effet possible de la DRSP sur l'activité des isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4 a fait l'objet d'études de pharmacocinétique clinique pour lesquelles l'oméprazole, la simvastatine et le midazolam ont servi de substrats marqueurs. Au cours de cette étude menée auprès de 24 femmes ménopausées (dont 12 étaient porteuses du génotype CYP2C19 homozygote [type sauvage] et les 12 autres du génotype CYP2C19 hétérozygote), l'administration par voie orale de 3 mg de DRSP par jour pendant 14 jours n'a pas modifié la clairance orale de l'oméprazole (dose unique de 40 mg par voie orale). Deux autres études cliniques sur les interactions médicamenteuses pour lesquelles la simvastatine et le midazolam ont servi de substrats marqueurs pour l'isoenzyme CYP3A4 ont chacune été menées auprès de 24 femmes ménopausées en bonne santé. Les résultats de ces études ont démontré que la pharmacocinétique des substrats de l'isoenzyme CYP3A4 n'était pas modifiée par les concentrations de DRSP à l'état d'équilibre produites par l'administration de 3 mg de DRSP par jour. Les résultats des études *in vivo* et *in vitro* permettent de conclure qu'à une dose clinique, la DRSP semble peu susceptible d'avoir des interactions significatives avec les enzymes du cytochrome P_{450}.

Éthinylestradiol

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

Bienfaits non contraceptifs des contraceptifs oraux

Outre la contraception, on a signalé que les contraceptifs oraux avaient plusieurs bienfaits sur la santé.

1. Les contraceptifs oraux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'endomètre et de l'ovaire.
2. Les contraceptifs oraux réduisent le risque d'affections bénignes du sein et, par conséquent, l'incidence des biopsies mammaires.
3. Les contraceptifs oraux réduisent le risque de kystes fonctionnels de l'ovaire.
4. Les contraceptifs oraux réduisent les pertes de sang menstruelles et régularisent les cycles, ce qui réduit le risque d'anémie ferriprive.
5. Les contraceptifs oraux peuvent réduire la gravité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel et atténuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres troubles liés aux androgènes.
6. Les contraceptifs oraux réduisent l'incidence de la maladie inflammatoire pelvienne aiguë, ce qui réduit l'incidence des grossesses ectopiques.
7. Les contraceptifs oraux peuvent avoir des effets favorables sur l'endométriose.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les comprimés doivent être pris chaque jour dans l'ordre indiqué sur l'emballage, à peu près à la même heure. La patiente peut commencer à prendre YASMIN (drospirénone et éthinylestradiol) le jour 1 du cycle menstruel (soit le premier jour de l'écoulement menstruel), le jour 5 du cycle

ou le premier dimanche après le début des règles. Si les règles commencent un dimanche, la patiente doit prendre le premier comprimé le jour même. Quand une patiente commence à prendre YASMIN, si elle prend le premier comprimé après le jour 1, il est préférable qu'elle utilise une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) pendant les sept premiers jours de la prise du contraceptif oral.

YASMIN 21 (schéma de 21 jours)

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

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

YASMIN 28 (schéma de 28 jours)

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

Par la suite, la patiente entame chaque nouvelle plaquette YASMIN 28 le même jour de la semaine que la première plaquette. La patiente entame la plaquette suivante le lendemain de la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente, que le saignement de retrait ait cessé ou non. Elle n'a donc pas besoin de compter les jours entre les cycles.

Comprimés oubliés : Il faut dire à la patiente de se servir du tableau ci-dessous si elle oublie un comprimé ou plus. Les directives sont données en fonction du nombre de comprimés oubliés et du moment du début de la prise des comprimés. Le risque de grossesse augmente avec chaque comprimé jaune contenant des hormones oublié.

Tableau 5 : Oubli de comprimés jaunes contenant des hormones

Début le dimanche	Début un autre jour
Oubli d'un comprimé jaune à un moment quelconque	**Oubli d'un comprimé jaune à un moment quelconque**
Prenez-le aussitôt que vous y pensez et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux comprimés le même jour.	Prenez-le aussitôt que vous y pensez et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux comprimés le même jour.
Oubli de deux comprimés jaunes de suite	**Oubli de deux comprimés jaunes de suite**
Deux premières semaines 1. Prenez deux comprimés le jour où vous réalisez votre oubli et deux comprimés le lendemain. 2. Prenez ensuite un comprimé par jour jusqu'à ce que vous finissiez la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés.	**Deux premières semaines** 1. Prenez deux comprimés le jour où vous réalisez votre oubli et deux comprimés le lendemain. 2. Prenez ensuite un comprimé par jour jusqu'à ce que vous finissiez la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés.

Troisième semaine 1. Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés. 4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. **Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à la clinique.**	**Troisième semaine** 1. Jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre le jour même. 2. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés. 3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. **Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à la clinique.**
Oubli de trois comprimés jaunes de suite ou plus	**Oubli de trois comprimés jaunes de suite ou plus**
N'importe quand au cours du cycle 1. Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés. 4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. **Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à la clinique.**	**N'importe quand au cours du cycle** 1. Jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre le jour même. 2. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés. 3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. **Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à la clinique.**

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

Remarques particulières concernant la prise de YASMIN

Passage d'un autre contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou timbre transdermique) à YASMIN : La patiente doit commencer à prendre YASMIN le jour où elle entamerait normalement la plaquette suivante du COC. Si la patiente utilisait jusque-là un anneau vaginal ou un timbre transdermique, elle doit commencer à prendre YASMIN de préférence le jour où elle le retire, mais pas plus tard que le moment auquel elle aurait dû insérer un autre anneau ou appliquer un autre timbre.

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

Après un avortement au premier trimestre : La patiente peut commencer à prendre YASMIN sur-le-champ. Elle n'a ainsi pas besoin d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire.

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

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

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

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

SURDOSAGE

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

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

La drospirénone est un analogue de la spironolactone qui exerce une activité antiminéralocorticoïde (43). Les études précliniques menées sur les animaux et *in vitro* ont montré que la drospirénone n'avait pas d'activité androgénique, œstrogénique, glucocorticoïde ni antiglucocorticoïde. Les études précliniques sur les animaux ont également montré que la drospirénone avait une activité antiandrogénique (44, 45)

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

Pharmacodynamique

La drospirénone inhibe l'ovulation et le développement folliculaire à partir d'une dose de 2 mg administrée par voie orale (46). On a déterminé que l'association de 3 mg de drospirénone à 0,030 mg d'éthinylestradiol était optimale pour l'inhibition de l'ovulation et la régulation du cycle.

La drospirénone a exercé une activité antialdostérone à une dose de seulement 2 mg/jour chez des volontaires en bonne santé. Il y a eu une augmentation de l'activité rénine plasmatique et des concentrations plasmatiques d'aldostérone, ainsi que de l'excrétion des métabolites de l'aldostérone. La drospirénone (2 ou 3 mg), administrée seule ou en association à l'éthinylestradiol (0,030 mg), a produit une augmentation passagère de l'excrétion de Na^+. Les concentrations sériques de Na^+ et de K^+ n'ont pas été modifiées. En se servant du rapport Na^+/K^+ urinaire comme principal indicateur de la puissance de l'effet antialdostérone, on a déterminé que la drospirénone était en moyenne 6,6 fois plus puissante que la spironolactone.

L'association de la drospirénone (2, 3 ou 4 mg) à l'éthinylestradiol (0,030 mg) a eu un effet favorable sur le bilan lipidique, produisant une hausse du taux de HDL et une légère baisse du taux de LDL. Le taux de cholestérol total n'a pas été modifié. En outre, la tolérance au glucose selon l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale n'a pas été modifiée ou n'a été que légèrement réduite.

La drospirénone n'a eu aucun effet sur la biosynthèse de la SHBG et, administrée en association à l'éthinylestradiol (0,030 mg), a produit des augmentations des concentrations de SHBG et de transcortine (CBG) compatibles avec la dose d'éthinylestradiol.

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

Pharmacocinétique

Tableau 6 – Paramètres pharmacocinétiques moyens de YASMIN (3 mg de drospirénone et 0,030 mg d'éthinylestradiol)

Drospirénone Valeurs moyennes (CV [%])					
Cycle/jour	**N^bre de sujets**	**C_{max} (ng/mL)**	**t_{max} (h)**	**$ASC_{(0-24\ h)}$ (ng·h / mL)**	**$t_{½}$ (h)**
1/1	12	36,9 (13)	1,7 (47)	288 (25)	ND
1/21	12	87,5 (59)	1,7 (20)	827 (23)	30,9 (44)
6/21	12	84,2 (19)	1,8 (19)	930 (19)	32,5 (38)
9/21	12	81,3 (19)	1,6 (38)	957 (23)	31,4 (39)
13/21	12	78,7 (18)	1,6 (26)	968 (24)	31,1 (36)
Éthinylestradiol Valeurs moyennes (CV [%])					
Cycle/jour	**N^bre de sujets**	**C_{max} (pg/mL)**	**t_{max} (h)**	**$ASC_{(0-24\ h)}$ (pg·h / mL)**	**$t_{½}$ (h)**
1/1	11	53,5 (43)	1,9 (45)	280,3 (87)	ND
1/21	11	92,1 (35)	1,5 (40)	461,3 (94)	ND
6/21	11	99,1 (45)	1,5 (47)	346,4 (74)	ND
9/21	11	87,0 (43)	1,5 (42)	485,3 (92)	ND
13/21	10	90,5 (45)	1,6 (38)	469,5 (83)	ND

ND = non disponible

Absorption

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

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

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

Effet des aliments

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

Distribution

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

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

Métabolisme

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

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

Élimination

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

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

Populations et affections particulières

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de YASMIN n'ont pas été établies chez les femmes de moins de 16 ans. YASMIN n'est pas indiqué avant l'apparition des premières règles.

Personnes âgées

YASMIN n'est pas indiqué après la ménopause.

Race

L'effet de la race sur l'élimination de YASMIN n'a pas été évalué.

Insuffisance hépatique

YASMIN est contre-indiqué en présence de dysfonctionnement hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La demi-vie terminale moyenne de la DRSP chez des femmes présentant une insuffisance hépatique modérée a été 1,8 fois plus longue que chez des femmes ayant une fonction hépatique normale.

Insuffisance rénale

YASMIN est contre-indiqué en présence d'insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

CONSERVATION ET STABILITÉ

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

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions de manipulation particulières.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés YASMIN (drospirénone et éthinylestradiol) sont offerts selon un schéma thérapeutique de 21 jours (YASMIN 21) et de 28 jours (YASMIN 28).

YASMIN 21

Une plaquette alvéolée contient 21 comprimés pelliculés ronds jaunes contenant des hormones.

Un comprimé pelliculé jaune contient 3,0 mg de drospirénone et 0,030 mg d'éthinylestradiol.

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon modifié, polyéthylèneglycol, povidone, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

YASMIN 28

Une plaquette alvéolée contient 21 comprimés pelliculés ronds jaunes contenant des hormones et 7 comprimés pelliculés ronds blancs ne contenant pas d'hormones.

Un comprimé pelliculé jaune contient 3,0 mg de drospirénone et 0,030 mg d'éthinylestradiol.

Ingrédients non médicinaux des comprimés contenant des hormones : amidon de maïs, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon modifié, polyéthylèneglycol, povidone, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

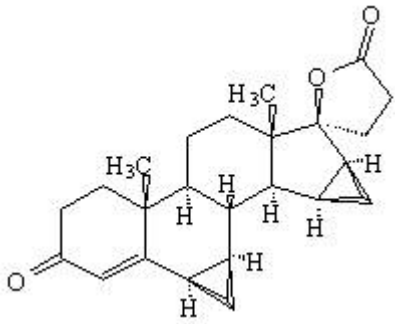
Ingrédients non médicinaux des comprimés ne contenant pas d'hormones : hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcrystalline, talc et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

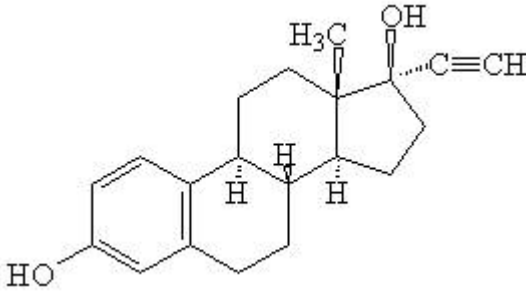
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Drospirénone

Dénomination commune :	drospirénone
Nom chimique :	6β, 7β; 15β, 16β-diméthylène-3-oxo-17α-prégn-4-ène-21, 17-carbolactone (UICPA) [6R-(6α, 7α, 8β, 9α, 10β, 13β, 14α, 15α, 16α, 17β]-1,3',4',6, 7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,20,21-hexadécahydro-10,13-diméthylspiro[17*H*-dicyclopropa[6,7:15, 16] cyclopenta[α]phénanthrène-17,2'(5'*H*)-furan]-3,5'(2*H*)-dione (USAN)
Formule développée :	
Formule moléculaire :	$C_{24}H_{30}O_3$
Poids moléculaire :	366,50
Description :	Poudre cristalline blanche ou blanchâtre. Franchement soluble dans le dichlorométhane; soluble dans l'acétone, le méthanol, l'acétate d'éthyle, le diméthoxyéthane et le toluène; assez soluble dans l'alcool éthylique; presque insoluble dans l'eau, le n-hexane et l'éther isopropylique. L'intervalle de fusion est de 199 à 201 °C.
pK_a :	Molécule neutre sans propriétés acido-basiques dans les solutions aqueuses (pH de 1 à 12)
Coefficient de partage :	log Pow = 3,08

Éthinylestradiol

Dénomination commune :	éthinylestradiol
Nom chimique :	19-nor-17α-prégna-1,3,5(10)-triène-20-yne-3,17-diol (UICPA)
Formule développée :	
Formule moléculaire :	$C_{20}H_{24}O_2$
Poids moléculaire :	296,41
Description :	Cristaux ou poudre cristalline blancs ou jaunâtres. Franchement soluble dans l'éther, l'alcool éthylique, l'acétone et le dioxane; soluble dans le chloroforme et les solutions d'hydroxydes alcalins; pratiquement insoluble dans l'eau. L'intervalle de fusion est de 181 à 185 °C.
pKa :	10,25 ± 0,04
Coefficient de partage :	log Pow = 4,17 ± 0,03 (pH = 5) 4,20 ± 0,04 (pH = 7) 4,15 ± 0,04 (pH = 9)

ÉTUDES CLINIQUES

Contraception

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

Tableau 7 – Efficacité contraceptive de YASMIN au cours de trois études cliniques clés

	Étude nº 1 (47)	Étude nº 2 (48)	Étude nº 3 (49)
Indice de Pearl corrigé[a]			
Nombre de cycles	3 192	18 418	9 490
Nombre de grossesses	1	10	3
Indice de Pearl	0,41	0,71	0,41
Taux de grossesse corrigé[a]			
Cycles terminés/sujet	13	13	26
Nombre de sujets	220	1 186	268
Nombre de grossesses	1	10	3
Taux de grossesse (%)	0,46	0,84	1,18

* Pour exclure l'utilisation concomitante d'autres contraceptifs

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

Traitement de l'acné

L'efficacité de YASMIN pour le traitement de l'acné modérée a été démontrée au cours de deux essais cliniques clés multicentriques, comparatifs et à double insu menés auprès de femmes de 16 à 40 ans.

Étude A07158

Les principaux objectifs de l'étude étaient de comparer YASMIN à une préparation triphasique contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol et 0,180, 0,215 ou 0,250 mg de norgestimate (ÉE/NGM) pour ce qui est du changement relatif du pourcentage de lésions inflammatoires (papules + pustules + nodules), du changement relatif du pourcentage de lésions totales (papules + pustules + nodules + comédons ouverts et fermés) et de la proportion des sujets chez qui il y avait une atténuation de l'acné du visage entre la répartition aléatoire et le 6^{e} cycle selon l'évaluation globale de l'investigateur (50).

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

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

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

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

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

Étude AM80

Cette étude multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire a été menée pour comparer l'effet de YASMIN à celui d'une association contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol et 2 mg d'acétate de cyprotérone (ÉE/ACP) (51). L'étude a porté sur neuf cycles de traitement. Un total de 128 femmes atteintes d'acné (de 16 à 33 ans et ayant au moins huit lésions papulopustuleuses du visage) ont été réparties au hasard pour recevoir YASMIN (n = 82) ou l'ÉE/ACP (n = 43). Le principal critère d'évaluation était le nombre de lésions d'acné. Après neuf cycles de traitement, le nombre moyen de lésions d'acné avait baissé de 37,51 % dans le groupe traité par YASMIN et de 35,03 % dans le groupe traité par l'ÉE/ACP selon l'analyse en intention de traiter (valeur p du test de Wilcoxon = 0,0006).

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Drospirénone

La drospirénone exerce une puissante activité progestative dans divers modèles animaux. Des rates gravides ovariectomisées recevant par voie sous-cutanée 3 mg/jour de drospirénone en association à 0,1 µg/jour d'éthinylestradiol ont été comparables à des rates témoins non ovariectomisées du point de vue du maintien de la gestation. La drospirénone a inhibé efficacement l'ovulation chez des souris et des rates, la moitié de l'effet maximal ayant été observée après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose d'environ 0,1 mg/jour aux souris et d'environ 1 mg/jour aux rates et après l'administration par voie orale d'une dose de 1 mg/jour aux rates. Après l'administration de drospirénone par voie sous-cutanée, une transformation marquée de l'endomètre a été décelée chez de jeunes lapines castrées, la dose seuil ayant été de 100 à 300 µg/jour. *In vitro*, la drospirénone a eu une forte affinité de liaison pour le récepteur de la progestérone et cette affinité n'a pas été modifiée par la présence d'éthinylestradiol.

Outre son activité progestative, la drospirénone exerce une activité antiandrogénique. Administrée par voie orale ou sous-cutanée, la drospirénone (0,3 à 10 mg/jour pendant sept jours) a produit une inhibition liée à la dose de l'augmentation du volume des vésicules séminales et de la prostate déclenchée par la testostérone chez des rats castrés recevant de la

testostérone. Cette activité ne semble pas, chez le rat, être d'origine centrale, puisqu'il y a une baisse du poids relatif des organes sexuels annexes chez le mâle en l'absence de modifications significatives du poids des testicules ou des taux d'hormone lutéinisante dans le sérum. L'administration de drospirénone (10 mg/jour) par voie orale ou sous-cutanée à des rates pendant le dernier tiers de la gestation a entraîné une féminisation des fœtus mâles, caractérisée par un raccourcissement important de la distance ano-génitale et de l'urètre.

Après l'administration par voie orale ou sous-cutanée d'une dose unique de drospirénone à des rats surrénalectomisés recevant de l'aldostérone, on a observé une activité antiminéralocorticoïde importante caractérisée par une augmentation de l'excrétion de sodium et du rapport Na^+/K^+ urinaire. La drospirénone a été de cinq à dix fois plus puissante que la spironolactone et son activité antialdostérone n'a pas été modifiée par l'administration concomitante d'éthinylestradiol (52). L'administration de drospirénone (10 mg/jour) pendant 21 jours à des rates ovariectomisées a stimulé le rapport d'excrétion Na^+/K^+ urinaire pendant toute la période de traitement, tandis que la spironolactone (10 mg/jour) a perdu son efficacité après la phase initiale de traitement en raison de la contre-régulation. La drospirénone a aussi exercé une importante activité antiminéralocorticoïde *in vitro*, inhibant le transport électrogénique du sodium stimulé par l'aldostérone dix fois plus efficacement que la spironolactone et la progestérone. *In vitro*, la drospirénone a une forte affinité de liaison pour le récepteur des minéralocorticoïdes.

La drospirénone n'a pas d'activité androgénique, ce qui a été démontré *in vitro* par l'absence de stimulation de la transcription génique gouvernée par les récepteurs androgéniques. *In vivo*, la drospirénone (10 mg/jour) administrée à des rats mâles castrés n'a pas stimulé la croissance des organes sexuels annexes davantage que la castration. La même dose n'a pas eu d'effet virilisant sur le processus de différenciation sexuelle des fœtus de rats femelles.

La drospirénone n'a pas d'activité œstrogénique, glucocorticoïde et antiglucocorticoïde, comme en témoigne l'absence d'effet sur la kératinisation de l'épithélium vaginal chez les rates, sur les modifications du poids des glandes surrénales chez les rats et sur la régression du thymus chez des rats surrénalectomisés recevant des glucocorticoïdes, respectivement.

La drospirénone n'a pas eu d'effet sur les organes à musculature lisse (iléon, trachée, utérus) *in vivo* (lapins) ou *in vitro* (cobayes). Chez des souris femelles, l'administration par voie orale de doses de drospirénone de jusqu'à 100 mg/kg n'a pas eu d'effet sur la fonction du système nerveux central.

Éthinylestradiol

L'éthinylestradiol est un puissant œstrogène. Ses caractéristiques sont semblables à celles de l'estradiol, mais contrairement à celui-ci, l'éthinylestradiol est très efficace lorsqu'il est administré par voie orale. En effet, la puissance relative de l'effet antigonadotrope et anticonceptionnel (p. ex. inhibition de l'ovulation et de l'implantation) de l'éthinylestradiol administré par voie orale est de trois à 30 fois supérieure à celle de l'estradiol administré par voie orale.

L'éthinylestradiol exerce des effets semblables à ceux d'autres œstrogènes sur le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides : chez les rats, il produit une augmentation importante de la teneur du foie en glycogène et du taux sérique de triglycérides et une diminution du taux

sérique de cholestérol. Il produit aussi une augmentation légère mais significative du poids du foie. Après un mois de traitement, on observe en outre une augmentation du taux de phospholipides. Les effets sur le métabolisme des lipides et des glucides peuvent être attribués à une activité glucocorticoïde indirecte des œstrogènes. Il est bien établi que, chez le rat, les œstrogènes stimulent les glandes surrénales et réduisent les taux de corticoïdes. L'augmentation des taux de glucocorticoïdes pourrait être responsable d'une induction de la gluconéogenèse associée à une hyperglycémie à jeun.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le Tableau 8 ci-dessous présente les doses létales médianes (DL_{50}) de drospirénone selon des études de toxicité aiguë.

Tableau 8 – DL_{50} de drospirénone

Espèce	Doses administrées (mg/kg/jour)	Voie d'administration	DL_{50} (mg/kg)
souris	0; 250; 500; 1250; 2500	intragastrique	500 à 2500
	0; 250; 500; 1250; 2500	intrapéritonéale	250 à 500
rat	0; 250; 500; 1250; 2000	intragastrique	500 à 1250
	0; 100; 250; 500; 1250; 2000	intrapéritonéale	100 à 250
chien	0; 250	orale (capsules)	> 250
	0; 0,165	intraveineuse	> 0,165

Les principaux signes cliniques observés chez la souris et le rat ont été semblables au cours de toutes les études et comprenaient apathie, troubles de la démarche et de la posture et, aux doses plus élevées, secousses musculaires, spasmes et/ou perte de conscience. La mort survenait en général dans les trois à quatre jours suivant l'administration.

L'administration de fortes doses uniques de drospirénone à des chiennes beagles a en général été bien tolérée, les effets liés au composé ayant été limités à des vomissements, à des changements passagers de la consommation de nourriture/d'eau et à de légères modifications de la biochimie sérique et des paramètres de la coagulation. Aucun des animaux n'est mort.

Toxicité chronique

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

Tableau 9 – Études de toxicité chronique sur la drospirénone (DRSP) et l'éthinylestradiol (ÉE)

Espèce	N^bre^ par groupe	Dose (mg/kg/jour)			Durée du traitement
		DRSP + ÉE	DRSP seule	ÉE seul	
souris	25 à 30 F	0 + 0; 3 + 0,03; 10 + 0,1; 30 + 0,3	3; 10; 30	0,03; 0,1; 0,3	14 ou 15 semaines
rat	6 F	--	0; 10; 50; 100	--	7 jours
rat	20 F	0 + 0; 1 + 0,01; 3 + 0,03; 10 + 0,1	1; 3; 10	0,01; 0,03; 0,1	14 semaines
rat	25 F	--	0; 0,6; 3; 15	--	27 semaines
rat	20 F	0 + 0; 0,3 + 0,003; 3 + 0,03; 10 + 0,1	--	--	52 ou 53 semaines
singe	4 F	--	0; 0,2; 2; 10	--	27 semaines
singe	4 ou 5 F	0 + 0; 0,3 + 0,03; 3 + 0,3; 10 + 1	3; 1,0	0,03; 0,1	53 ou 54 semaines

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

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

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

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

Des effets synergiques ont été observés chez la souris et le rat, dont atrophie des glandes interstitielles des ovaires et diminution de la masse du corps jaune et du nombre de cycles sexuels chez la souris et diminution du poids des ovaires et augmentation de l'activité de la N-déméthylase hépatique chez le rat. L'administration de l'association œstroprogestative à des rates et à des macaques irus a éliminé certains des effets associés à l'administration d'une seule des substances (modifications de la teneur en enzymes hépatiques du cytochrome P_{450}). Il y a eu un

seul cas de toxicité manifeste, soit mort possiblement attribuable à la substance d'un macaque irus qui avait reçu l'association œstroprogestative (3 mg/kg de drospirénone + 0,03 mg/kg d'éthinylestradiol) pendant 11 semaines.

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

Pouvoir carcinogène

Le pouvoir carcinogène de la drospirénone, administrée seule et en association à l'éthinylestradiol, a été évalué chez des souris femelles et des rates après l'administration quotidienne par voie intragastrique des doses ci-dessous.

Tableau 10 – Études sur le pouvoir carcinogène de la drospirénone (DRSP) et de l'éthinylestradiol (ÉE)

Espèce	N[bre] par groupe	Dose (mg/kg/jour)			Durée du traitement
		DRSP + ÉE	DRSP seule	ÉE seul	
souris	55 F ou 110 F	0 + 0; 1 + 0,01; 3 + 0,03; 10 + 0,1	1; 3; 10	0,01; 0,03; 0,1	104 semaines
rat	55 F ou 110 F	0 + 0; 0,3 + 0,003; 3 + 0,03; 10 + 1	0,3; 3; 10	0,003; 0,03; 1	106 à 110 semaines

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

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

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

Chez les animaux recevant la plus faible dose de l'association œstroprogestative, il a semblé y avoir, par rapport au groupe témoin, une hausse de l'incidence des adénomes de l'endomètre accompagnée d'une baisse de l'incidence des adénocarcinomes de l'endomètre. Dans les groupes qui recevaient une dose moyenne ou une dose élevée de l'association œstroprogestative, il n'y a eu aucun cas d'adénome ni d'adénocarcinome de l'endomètre, c'est-à-dire que l'incidence des

tumeurs utérines a été inférieure à celle observée chez les animaux témoins. Administré seul à une dose moyenne ou élevée, l'éthinylestradiol a produit une franche augmentation de l'incidence de ces tumeurs utérines. Ainsi, la présence de drospirénone dans l'association médicamenteuse a semblé supprimer l'effet œstrogénique néfaste sur l'utérus. Le traitement par la plus forte dose d'éthinylestradiol a augmenté l'incidence des adénocarcinomes des glandes mammaires. Cet effet a lui aussi été complètement neutralisé par la drospirénone dans le groupe recevant l'association médicamenteuse.

L'évaluation des concentrations plasmatiques des médicaments après l'administration concomitante a révélé que l'exposition à la drospirénone chez la souris, déterminée selon l'$ASC_{0\text{-}24\ h}$, était d'environ 0,1, 0,5 et 3 fois l'exposition chez l'être humain avec la faible dose, la dose moyenne et la dose élevée, respectivement. Chez le rat, l'exposition était d'environ 0,5, 3,5 et 10 à 12 fois l'exposition à l'état d'équilibre chez l'être humain avec la faible dose, la dose moyenne et la dose élevée, respectivement.

Pouvoir mutagène

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

À une concentration de 10 à 60 µg/mL, la drospirénone a augmenté de façon proportionnelle à la dose la synthèse imprévue d'ADN dans des hépatocytes primaires de rates *in vitro*. L'administration de 10 mg/kg/jour de drospirénone par voie intragastrique pendant 14 jours consécutifs a produit deux formes d'adduits à l'ADN dans le foie des rats et des rates. De faibles concentrations de trois adduits à l'ADN liés au composé ont également été observées dans le foie de souris femelles ayant reçu 10 mg/kg/jour de drospirénone, seule ou en association à 0,1 mg/kg/jour d'éthinylestradiol, au cours de l'étude sur le pouvoir carcinogène. Contrairement aux résultats obtenus chez les rongeurs, ceux d'une étude *in vitro* au cours de laquelle on a évalué 5 µg/mL de drospirénone dans des coupes de foie humain n'ont pas indiqué que la drospirénone entraînait la formation d'adduits à l'ADN dans les tissus humains. Comme on n'a pas observé de tumeurs hépatiques liées à la drospirénone chez la souris et le rat, cette interaction avec l'ADN dans le foie de rongeurs est d'une pertinence biologique douteuse pour l'évaluation des risques chez l'être humain.

Reproduction et tératologie

La toxicité pour la reproduction de la drospirénone, administrée seule et en association à l'éthinylestradiol, a été évaluée chez le rat, le lapin et le singe après l'administration par voie intragastrique des doses ci-dessous.

Tableau 11 – Études sur la toxicité pour la reproduction de la drospirénone (DRSP) en association à l'éthinylestradiol (ÉE)

Segment	Espèce	N^bre par groupe	Dose (mg/kg/jour) DRSP + ÉE	Durée du traitement
I : Fertilité et performance de reproduction générale	rat	25 F	0 + 0; 5 + 0,05; 15 + 0,15; 45 + 0,45	42 jours avant l'accouplement
	rat	25 F	0 + 0; 1 + 0,01; 3 + 0,03; 10 + 0,1	jours 0 à 6 de la gestation

Segment	Espèce	N^bre par groupe	Dose (mg/kg/jour) DRSP + ÉE	Durée du traitement
II : Embryotoxicité/ Tératogénicité	rat	36 F	0 + 0; 5 + 0; 15 + 0; 45 + 0	jours 6 à 15 de la gestation
	rat	16 F	0 + 0; 5 + 0,05; 15 + 0,15; 45 + 0,45	jours 14 à 21 de la gestation
	lapin	20 F	0 + 0; 10 + 0; 30 + 0; 100 + 0	jours 6 à 18 de la gestation
	lapin	164 F à 182 F	0 + 0; 30 + 0	jours 6 à 18 de la gestation
	singe	12 F	0 + 0; 1 + 0,01; 3 + 0,03; 10 + 0,1	jours 20 à 90 de la gestation
III : Toxicité postnatale/périnatale	rat	10 F	15 + 0,15; 45 + 0,45	jour 15 de la gestation au jour 3 du postpartum
	rat	35 F	0 + 0; 5 + 0,05; 15 + 0,15; 45 + 0,45	jours 15 à 18 de la gestation et jours 1 à 22 du postpartum

Comme on pouvait s'y attendre compte tenu de l'activité pharmacologique d'une association œstroprogestative, on a observé des perturbations du cycle œstral et une altération passagère de la fertilité chez des rates qui avaient reçu pendant six semaines avant l'accouplement 5 mg/kg/jour de drospirénone et 0,05 mg/kg/jour d'éthinylestradiol ou plus. Les pertes pré- et post-implantation ont augmenté significativement quand 10 mg/kg/jour de drospirénone et 0,1 mg/kg/jour d'éthinylestradiol avaient été administrés à des rates pendant la phase de pré-implantation.

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

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

L'administration de l'association médicamenteuse à des rates du 15^e^ jour de la gestation au 3^e^ jour du postpartum a prolongé ou empêché la parturition ou produit une parturition incomplète. Au cours de l'étude sur la toxicité péri- et postnatale chez le rat, le traitement du 15^e^ au 18^e^ jour de la gestation et du 1^er^ au 22^e^ jour du postpartum a produit un retard proportionnel à la dose du développement postnatal (poids et paramètres physiques et fonctionnels) et une augmentation proportionnelle à la dose de la mortalité des descendants F_1,

ce qui a été attribué aux effets négatifs de la drospirénone et/ou de l'éthinylestradiol sur la lactogenèse et la sécrétion lactée.

Une réduction de la performance de reproduction des descendants F_1 a été observée avec l'association de 45 mg/kg/jour de drospirénone à 0,45 mg/kg/jour d'éthinylestradiol, ce qui a été attribué à une altération du développement des organes sexuels chez les descendants mâles causée par l'activité antiandrogénique de la drospirénone.

RÉFÉRENCES

1. Asherson RA, Cervera R, Font J. Multiorgan thrombotic disorders in systemic lupus erythematosus: a common link? Lupus. 1992;1:199-203.
2. Kwaan HC, Ganguly P. Introduction: thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome Semin Hematol. 1997;34(2):81-9.
3. Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and post partum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? Curr Opin Nephrol Hypertension. 1994;3:436-45.
4. Stewart CL, Tina LU. Hemolytic uremic syndrome. Pediatr Rev. 1993 Jun;14(6):218-24.
5. Koenigs KP, McPhedran P, Spiro HM. Thrombosis in inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol. 1987 Dec;9(6):627-31.
6. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sickle cell disease. Summary of contraindications to oral contraceptives New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 243-6.
7. Adams HP, Biller J. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. Neurology in clinical practice. Boston: Butterworth-Heinemann; 1996. p. 1014-9.
8. Carlone JP, Keen PD. Oral contraceptive use in women with chronic medical conditions. Nurse Pract. 1989 Sep;14(9):9-10, 2-3, 6.
9. Gross U, Honcamp M, Daume E, Frank M, Dusterberg B, Doss MO. Hormonal oral contraceptives, urinary porphyrin excretion and porphyrias. Horm Metab Res. 1995 Aug;27(8):379-83.
10. Petri M, Robinson C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997 May;40(5):797-803.
11. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Hemolytic uremic syndrome. Summary of contraindications to oral contraceptives New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 211-8.
12. Galimberti D. Chorea induced by the use of oral contraceptives. Report of a case and review of the literature. Ital J Neurol Sci. 1987 Aug;8(4):383-6.
13. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sydenham's chorea. Summary of contraindications to oral contraceptives New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 415-9.
14. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Herpes gestationis. Summary of contraindications to oral contraceptives New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 367-70.
15. Morgan JK. Herpes gestationis influenced by an oral contraceptive. Br J Dermatol. 1968 Jul;80(7):456-8.

16. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Otosclerosis. Summary of contraindications to oral contraceptives New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 387-91.

17. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. Am J Epidemiol. 1994 Aug 1;140(3):268-78.

18. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. Gut. 1995 Nov;37(5):668-73.

19. Logan RF, Kay CR. Oral contraception, smoking and inflammatory bowel disease--findings in the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. Int J Epidemiol. 1989 Mar;18(1):105-7.

20. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray R, Hsu J-P, Vessey MP. General summary of findings; general conclusions; implications. The Walnut Creek Contraceptive Drug Study: a prospective study of the side effects of oral contraceptives Volume III: An interim report: a comparison of disease occurrence leading to hospitalization or death in users and nonusers of oral contraceptives NIH Publication No 81-564 Bethesda (MD): US Department of Health, Education, and Welfare, Center for Population Research; 1981. p. 211-38.

21. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of oral contraceptive use on reoperation following surgery for Crohn's disease. Dig Dis Sci. 1992 Sep;37(9):1377-82.

22. Vessey M, Jewell D, Smith A, Yeates D, McPherson K. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. Br Med J (Clin Res Ed). 1986 Apr 26;292(6528):1101-3.

23. EMEA. CPMP Public assessment report: combined oral contraceptives and venous thromboembolism. London: EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)2001 Sep 28. Report No.: EMEA/CPMP/2201/01/en Final.

24. Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. Contraception. 2007 May;75(5):344-54.

25. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. Obstet Gynecol. 2007 Sep;110(3):587-93.

26. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. Bmj. 2009;339:b2921.

27. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. Bmj. 2009;339:b2890.

28. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. Bmj. 2011;343:d6423.

29. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. CMAJ. 2011 Nov 7.

30. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. Bmj. 2011;342:d2139.

31. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. Bmj. 2011;342:d2151.

32. Binkley KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2000 Sep;106(3):546-50.

33. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. Am J Med. 2003 Mar;114(4):294-8.

34. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. Arch Intern Med. 2001 Nov 12;161(20):2417-29.

35. Heinemann LA, Dinger J. Safety of a new oral contraceptive containing drospirenone 2004 Contract No.: 13.

36. Barditch-Crovo P, Trapnell CB, Ette E, Zacur HA, Coresh J, Rocco LE, et al. The effects of rifampin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive Clin Pharmacol Ther. 1999 Apr;65(4):428-38.

37. Krauss GL, Brandt J, Campbell M, Plate C, Summerfield M. Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians. Neurology. 1996;46:1534-9.

38. Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs: clinical considerations. Clin Pharmacokinet. 1996 Dec;31(6):470-93.

39. Saano V, Glue P, Banfield CR, Reidenberg P, Colucci RD, Meehan JW, et al. Effects of felbamate on the pharmacokinetics of a low-dose combination oral contraceptive. Clin Pharmacol Ther. 1995 Nov;58(5):523-31.

40. Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH, et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1998 Aug;46(2):111-6.

41. Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, Hutman HW, McDonough M, Lamson M, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 Apr 15;29(5):471-7.

42. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva: World Health Organization, Reproductive Health and Research 2004: 1-176.

43. Losert W, Casals-Stenzel J, Buse M. Progestogens with antimineralocorticoid activity. Arzneimittelforschung. 1985;35(2):459-71.

44. Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzemeier KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. Contraception. 1996 Oct;54(4):243-51.

45. Muhn P, Fuhrmann U, Fritzemeier KH, Krattenmacher R, Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity 1995 Jun 12.

46. Oelkers W, Berger V, Bolik A, Bahr V, Hazard B, Beier S, et al. Dihydrospirorenone, a new progestogen with antimineralocorticoid activity: effects on ovulation, electrolyte excretion, and the renin-aldosterone system in normal women. J Clin Endocrinol Metab. 1991 Oct;73(4):837-42.

47. Muenzen RA. An open-label, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of a monophasic oral contraceptive preparation, containing drospirenone (DRSP) 3 mg and ethinyl estradiol (EE) 30 mcg1999 February 10. Report No.: 98180/Protocol Number 96049B.

48. Schellschmidt I. Study of cycle control and tolerance of SH T 470 FA in comparison with Marvelon in up to 2100 healthy women over 13 cycles of contraceptive use 1998 April 22. Report No.: AJ06/Study Number ME93044/SH T 470 FT.

49. Heithecker DR. A multicenter, open-labeled, randomized study on cycle control and tolerance of SH T 470 FA in comparison with Marvelon in up to 26 cycles under long-term contraceptive use 1998 Apr 20. Report No.: A151/Study Number ME92052.

50. Wack DC. Multicenter, double-blind, randomized parallel group study on efficacy of 0.03 mg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone (DRSP) in comparison to triphasic ethinylestradiol and norgestimate (NGM) over six cycles in patients with mild to moderate acne papulopustulosa (results available upon request) 2003 February 25. Report No.: A07148/Protocol Number 302081_ME98177/T 470 FA.

51. van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. Cutis. 2002 Apr;69(4 Suppl):2-15.

52. Pollow K, Juchem M, Elger W, Jacobi N, Hoffmann G, Mobus V. Dihydrospirorenone (ZK30595): a novel synthetic progestagen--characterization of binding to different receptor proteins. Contraception. 1992 Dec;46(6):561-74.

53. Pearce HM, Layton D, Wilton LV, Shakir SA. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism reported in the Prescription Event Monitoring Study of Yasmin. Br J Clin Pharmacol. 2005 Jul;60(1):98-102.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE

PrYASMIN®

comprimés de drospirénone et d'éthinylestradiol

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de YASMIN et est destiné aux consommatrices. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur YASMIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament

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

Effet du médicament

YASMIN est une pilule anticonceptionnelle (contraceptif oral) qui contient deux hormones sexuelles féminines (drospirénone et éthinylestradiol). Il s'est révélé très efficace pour la contraception lorsqu'il est utilisé conformément aux directives du médecin. Une grossesse comporte toujours plus de risques que la prise de pilules anticonceptionnelles, sauf chez les fumeuses de plus de 35 ans.

Les pilules anticonceptionnelles agissent de deux façons :

1. elles inhibent la libération mensuelle d'un ovule par les ovaires

2. elles modifient le mucus produit par le col de l'utérus, ce qui ralentit le déplacement des spermatozoïdes dans le mucus et l'utérus.

La drospirénone que contient YASMIN est utile contre les problèmes cutanés liés aux androgènes (hormones sexuelles mâles). Les androgènes, qui sont produits naturellement chez la femme, peuvent causer une surproduction de sébum (matière grasse) par les glandes cutanées, ce qui entraîne l'acné. YASMIN réduit les taux d'androgènes dans l'organisme et bloque les effets des androgènes dans la glande. Le traitement par YASMIN est ainsi associé à une réduction du nombre de boutons d'acné.

Efficacité des pilules anticonceptionnelles

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

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

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

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

Autres méthodes de contraception

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

Le tableau ci-dessous donne les taux de grossesse associés à diverses méthodes de contraception ainsi qu'à l'absence de méthode de contraception, c'est-à-dire le nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes au cours d'une période d'un an.

Nombre de grossesses pour 100 femmes par année :

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

Les taux de grossesse varient beaucoup parce que toutes les femmes n'utilisent pas les diverses méthodes avec autant de soin ni de régularité (cette observation ne s'applique pas aux DIU, qui sont implantés dans l'utérus). Le taux de grossesse est plus près de la limite inférieure de la gamme chez les femmes qui utilisent régulièrement ces méthodes, tandis que chez d'autres, il se situe vers le milieu de la gamme.

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

Circonstances dans lesquelles il est déconseillé de prendre ce médicament

La pilule anticonceptionnelle ne convient pas à toutes les

femmes. Chez un petit nombre de femmes, des effets secondaires graves peuvent survenir. Votre médecin peut vous conseiller si vous souffrez d'un trouble quelconque qui vous exposerait à un risque. La pilule anticonceptionnelle doit toujours être prise sous surveillance médicale.

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

- caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs ou thrombophlébite (inflammation des veines)
- accident vasculaire cérébral (AVC), crise cardiaque ou coronaropathie (p. ex. angine de poitrine), ou trouble qui pourrait être un signe avant-coureur d'AVC (comme un accident ischémique transitoire ou un léger AVC réversible)
- maladie des valvules cardiaques accompagnée de complications
- anomalies connues du système de coagulation sanguine qui accroissent le risque de formation de caillots de sang
- hypertension grave
- diabète accompagné de complications
- taux très élevé de cholestérol ou de triglycérides dans le sang
- tabagisme chez une femme de plus de 35 ans
- migraine
- vous devez subir une chirurgie lourde
- vous devez garder le lit pendant une longue période
- vous prenez l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir pour le traitement de l'hépatite C (maladie infectieuse du foie causée par le virus de l'hépatite C)
- jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau), maladie du foie ou tumeur du foie
- cancer du sein ou de l'utérus ou autre cancer œstrogénodépendant connu ou soupçonné
- saignement vaginal inhabituel et inexpliqué
- perte de la vue causée par une maladie des vaisseaux sanguins des yeux
- vous êtes enceinte ou croyez l'être
- pancréatite (inflammation du pancréas) associée à des taux élevés de matières grasses dans le sang
- allergie (hypersensibilité) à l'éthinylestradiol, à la drospérinone ou à un des autres ingrédients de YASMIN (voir **Ingrédients médicinaux** et **Ingrédients non médicinaux**).

De plus, vous ne devez pas utiliser YASMIN si vous présentez une des maladies suivantes :

- maladie des reins
- maladie du foie
- maladie des glandes surrénales.

Si vous êtes atteinte de l'une de ces maladies, dites-le à votre médecin (il pourra vous recommander une autre méthode de contraception).

Ingrédients médicinaux
drospirénone et éthinylestradiol
Ingrédients non médicinaux

amidon de maïs, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcrystalline, amidon modifié, polyéthylèneglycol, povidone, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

Formes posologiques

Les comprimés YASMIN (drospirénone et éthinylestradiol) sont offerts selon un schéma posologique de 21 jours (YASMIN 21) ou de 28 jours (YASMIN 28).

YASMIN 21 : Une plaquette alvéolée contient 21 comprimés pelliculés ronds jaunes contenant des hormones. Un comprimé pelliculé jaune contient 3,0 mg de drospirénone et 0,030 mg d'éthinylestradiol.

YASMIN 28 : Une plaquette alvéolée contient 21 comprimés pelliculés ronds jaunes contenant des hormones et 7 comprimés pelliculés ronds blancs ne contenant pas d'hormones. Un comprimé pelliculé jaune contient 3,0 mg de drospirénone et 0,030 mg d'éthinylestradiol.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge, surtout chez les femmes de plus de 35 ans qui prennent un contraceptif hormonal, et avec le nombre de cigarettes fumées. C'est pourquoi les fumeuses de plus de 35 ans ne doivent pas utiliser de contraceptifs oraux combinés, y compris YASMIN. Les femmes ne devraient pas fumer.

Les pilules anticonceptionnelles NE CONFÈRENT AUCUNE PROTECTION contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/SIDA.

Pour la protection contre les ITS, on recommande l'utilisation de condoms en latex ou en polyuréthanne EN PLUS de pilules anticonceptionnelles.

YASMIN est une pilule anticonceptionnelle qui contient un œstrogène et un progestatif. Le progestatif que contient YASMIN porte le nom de drospirénone et peut accroître le taux de potassium. Par conséquent, vous ne devez pas prendre YASMIN si vous êtes atteinte d'une maladie des reins, du foie ou des glandes surrénales (maladie qui altère l'équilibre hydrique et minéral dans l'organisme), car cela pourrait causer de graves problèmes de santé, entre autres

des problèmes cardiaques. D'autres médicaments peuvent également accroître le taux de potassium (voir AVANT d'utiliser YASMIN, consultez votre médecin ou un pharmacien dans les cas suivants). Pendant le premier mois de la prise de YASMIN, vous devez faire vérifier votre taux de potassium dans le sang.

Ne prenez pas YASMIN si vous prenez l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir pour le traitement de l'hépatite C. Utiliser ces médicaments avec YASMIN pourrait entraîner des troubles hépatiques tels qu'une augmentation de l'ALT. Vous devriez pouvoir recommencer à prendre YASMIN environ 2 semaines après la fin du traitement d'association contre l'hépatite C, après avoir consulté un médecin ou un pharmacien.

On a signalé que la drospirénone, le progestatif que contient YASMIN, pourrait être associée à un plus grand risque de caillots de sang que certains autres progestatifs (y compris le lévonorgestrel). Parlez à votre médecin des options qui s'offrent à vous.

<u>AVANT d'utiliser YASMIN, consultez votre médecin ou un pharmacien dans les cas suivants :</u>

- vous êtes fumeuse
- vous avez un excès de poids
- vous avez déjà eu une maladie des seins (p. ex. bosses dans les seins) ou avez des antécédents familiaux de cancer du sein
- vous êtes atteinte d'hypertension
- vous avez un taux de cholestérol élevé
- vous êtes atteinte de diabète
- vous avez une maladie du cœur ou des reins
- vous avez des antécédents de convulsions/d'épilepsie
- vous avez des antécédents de dépression
- vous avez des antécédents de maladie du foie ou de jaunisse
- vous portez des verres de contact
- vous avez des fibromes utérins (tumeurs bénignes de l'utérus)
- vous êtes peut-être enceinte ou allaitez
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé
- vous souffrez d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin telle que maladie de Crohn ou colite ulcéreuse
- vous souffrez du syndrome hémolytique et urémique
- vous souffrez d'anémie drépanocytaire
- vous avez des problèmes des valvules cardiaques et/ou un rythme cardiaque irrégulier
- vous souffrez d'un trouble appelé œdème de Quincke héréditaire ou avez déjà présenté une enflure de parties du corps comme les mains, les pieds, le visage ou les voies aériennes
- **vous recevez un traitement de longue durée contre une maladie chronique qui prévoit la prise quotidienne d'un des médicaments suivants :**
  - **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pris à long terme contre l'arthrite ou d'autres problèmes (p. ex. ibuprofène et naproxène)**
  - **diurétiques d'épargne potassique (spironolactone et autres)**
  - **suppléments de potassium**
  - **inhibiteurs de l'ECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II contre l'hypertension (p. ex. captopril, énalapril, lisinopril, losartan, valsartan et irbésartan)**
  - **héparine.**

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

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

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

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

YASMIN ne doit être pris que sous la surveillance d'un médecin et un suivi assidu s'impose pour que les effets secondaires qui y sont associés puissent être cernés. Au cours des consultations, le médecin pourrait prendre votre pression sanguine et vous faire un examen des seins, un examen de l'abdomen et un examen pelvien, y compris un test de Papanicolaou. Consultez votre médecin dans les trois mois suivant l'examen initial et, par la suite, au moins une fois par année. Ne prenez YASMIN que sur l'avis de votre médecin. Il est important que vous preniez la pilule anticonceptionnelle conformément aux directives du médecin, sans quoi vous pourriez devenir enceinte.

Si vous et votre médecin décidez que, chez vous, les bienfaits de YASMIN l'emportent sur les risques, vous devez connaître les renseignements ci-dessous.

RISQUES DE LA PRISE DE YASMIN

1. Troubles circulatoires (dont caillots de sang dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)

L'incidence des caillots de sang est plus élevée chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal. La formation de caillots de sang est l'effet secondaire grave le plus courant des pilules anticonceptionnelles. Le risque de formation de caillots de sang est particulièrement élevé pendant la première année où une femme prend un contraceptif hormonal ou recommence à prendre le même ou un autre contraceptif hormonal. Des caillots peuvent se former dans de nombreuses régions de l'organisme.

Téléphonez sans tarder à votre médecin si un des signes ou symptômes ci-dessous d'effets indésirables graves survient :

- douleur vive à la poitrine pouvant être aggravée par l'inspiration profonde, toux avec expectoration de sang, apparition soudaine d'un essoufflement ou d'une respiration rapide, sentiment d'anxiété, grave sensation de tête légère ou graves étourdissements et battements de cœur rapides ou irréguliers. Ces symptômes peuvent témoigner de la présence d'un caillot de sang dans un poumon.
- douleur et/ou enflure d'un mollet ou le long d'une veine de la jambe, douleur ou sensibilité de la jambe parfois ressentie seulement en station debout ou pendant la marche, augmentation de la sensation de chaleur dans la jambe touchée et rougeur ou décoloration de la peau de la jambe. Ces symptômes peuvent témoigner de la présence d'un caillot de sang dans une jambe.
- douleur thoracique constrictive, gêne, pression, lourdeur, sensation de constriction ou de plénitude du thorax, du bras ou sous le corps du sternum; douleur irradiant au dos, à la mâchoire, à la gorge, au bras ou à l'estomac; sensation de plénitude, d'indigestion ou d'étouffement; transpiration, nausées, vomissements ou étourdissements, faiblesse, anxiété ou essoufflement extrême et battements de cœur rapides ou irréguliers. Ces symptômes peuvent témoigner d'une crise cardiaque.
- mal de tête ou vomissements graves soudains ou qui s'aggravent, trouble de la démarche, étourdissements ou perte de l'équilibre ou de la coordination soudains, perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise d'épilepsie, confusion ou troubles de la vue, de la parole ou de la compréhension soudains et faiblesse ou engourdissement soudain du visage, d'un bras ou d'une jambe. Ces symptômes peuvent témoigner d'un accident vasculaire cérébral.
- perte partielle ou totale soudaine de la vue. Ces symptômes peuvent témoigner d'un caillot de sang dans un œil.
- d'autres signes de caillots de sang, dont douleur, enflure ou léger bleuissement des extrémités soudains et abdomen aigu.

Tous les troubles ci-dessus peuvent être mortels ou invalidants. Il arrive aussi dans de rares cas qu'un caillot se forme dans un vaisseau sanguin de l'œil, ce qui cause une cécité ou une diminution de l'acuité visuelle, ou dans un vaisseau qui alimente en sang un bras ou une jambe, ce qui porte atteinte au membre ou en entraîne l'amputation.

Le risque de caillot semble augmenter avec la dose d'œstrogènes. Il est donc important de prendre la plus faible dose d'œstrogènes possible.

Le cancer du sein, du col de l'utérus ou du foie menace le pronostic vital et peut être mortel.

2. Cancer du sein

Les plus importants facteurs de risque de cancer du sein sont le vieillissement et les antécédents familiaux marqués de cancer du sein (mère ou sœur). Les autres facteurs de risque établis sont notamment l'obésité, le fait de n'avoir pas eu d'enfant et une première grossesse à terme tardive.

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

DEMANDEZ À VOTRE MÉDECIN DE VOUS APPRENDRE À FAIRE UN AUTO-EXAMEN RÉGULIER DES SEINS.

3. Cancer du col de l'utérus

Au cours de certaines études, il y a eu une augmentation de la fréquence du cancer du col de l'utérus chez les femmes prenant un contraceptif hormonal, bien que cela ait pu être attribuable à des facteurs autres que la prise d'un contraceptif oral. On n'a toutefois pas assez de données pour exclure la possibilité que les contraceptifs oraux puissent causer de tels cancers.

4. Tumeurs du foie

La prise à court et à long terme de pilules anticonceptionnelles a aussi été associée à la survenue de tumeurs du foie. Ces tumeurs sont **extrêmement** rares.

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

5. Maladie de la vésicule biliaire

Chez les femmes qui prennent des pilules anticonceptionnelles, il y a un plus grand risque de maladie de la vésicule biliaire exigeant une chirurgie au cours de l'année suivant le début de la prise des pilules. Le risque peut doubler après quatre à cinq années d'utilisation.

6. Prise au cours de la grossesse

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

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

Votre médecin vous conseillera sur le délai à respecter avant de commencer à prendre YASMIN après un accouchement, une fausse-couche ou un avortement thérapeutique.

8. Grossesse après l'arrêt de la prise de YASMIN

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

9. Prise pendant l'allaitement

Si vous allaitez, consultez votre médecin avant de commencer à prendre la pilule anticonceptionnelle. On sait que les hormones que contiennent les pilules anticonceptionnelles passent dans le lait maternel. Ces hormones peuvent réduire la lactation. Toutefois, si la femme ne recommence à prendre la pilule anticonceptionnelle qu'une fois la lactation établie, il ne semble pas y avoir d'effet sur la quantité de lait maternel ni sur sa qualité. Des effets indésirables ont été signalés chez le nourrisson, y compris coloration jaune de la peau (jaunisse) et augmentation du volume des seins. Vous devez utiliser une autre méthode de contraception et n'envisager recommencer à prendre la pilule anticonceptionnelle qu'une fois l'enfant totalement sevré.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Certains médicaments peuvent réduire l'efficacité contraceptive des pilules anticonceptionnelles ou augmenter la fréquence des saignements intermenstruels. Si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, même des médicaments sans ordonnance, ou des produits à base d'herbes médicinales, vous devez en informer votre médecin ou le pharmacien. Vous devez aussi dire à tout autre médecin ou à un dentiste qui vous prescrit un autre médicament (ou au pharmacien qui en exécute l'ordonnance) que vous prenez YASMIN. Ils pourront vous dire si vous devez utiliser une méthode de contraception supplémentaire et, le cas échéant, pendant combien de temps.

Les médicaments qui peuvent avoir une interaction avec YASMIN sont notamment :

- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (p. ex. barbituriques, carbamazépine, felbamate, oxcarbazépine, phénytoïne, primidone, topiramate), la tuberculose (p. ex. rifabutine, rifampicine), les infections à VIH (p. ex. névirapine, ritonavir) et les infections à virus de l'hépatite C (p. ex. bocéprévir, télaprévir)
- les antibiotiques (p. ex. pénicillines, tétracyclines, clarithromycine, érythromycine) utilisés pour traiter les maladies infectieuses
- la cyclosporine
- l'ombitsavir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (contre l'héptatite C)
- les antifongiques (p. ex. griséofulvine, fluconazole, itraconazole, kétoconazole, voriconazole)
- les médicaments pour la réduction des taux de cholestérol (p. ex. clofibrate)
- les médicaments utilisés pour le traitement de certaines maladies du cœur ou de l'hypertension (p. ex. diltiazem, vérapamil)
- les antidiabétiques et l'insuline (contre le diabète)
- la prednisone
- les sédatifs et les hypnotiques (p. ex. barbituriques, benzodiazépines, glutéthimide, hydrate de chloral, méprobamate)
- la mépéridine (un analgésique)
- les antidépresseurs (p. ex. clomipramine)
- la tizanidine (médicament pour le traitement de la sclérose en plaques [SEP])
- la théophylline (médicament pour le traitement de l'asthme)
- certains suppléments alimentaires (p. ex. acide folique, vitamine B_{12})
- les antiacides (prenez-les deux heures avant ou après la prise de YASMIN).

YASMIN peut aussi interagir avec d'autres médicaments.

<u>Les produits à base d'herbes médicinales ou aliments qui peuvent avoir une interaction avec YASMIN sont notamment :</u>

- le millepertuis commun (produit à base d'herbes médicinales employé principalement dans le traitement des états dépressifs)
- le jus de pamplemousse

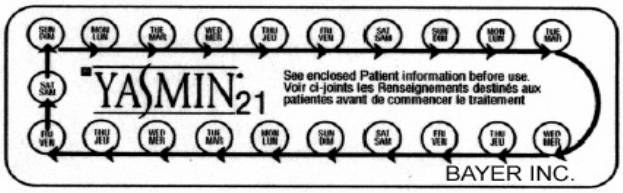
La liste ci-dessus des interactions médicamenteuses avec YASMIN n'est pas exhaustive. Adressez-vous à votre médecin pour obtenir d'autres renseignements sur les interactions médicamenteuses.

UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle

COMMENT PRENDRE YASMIN

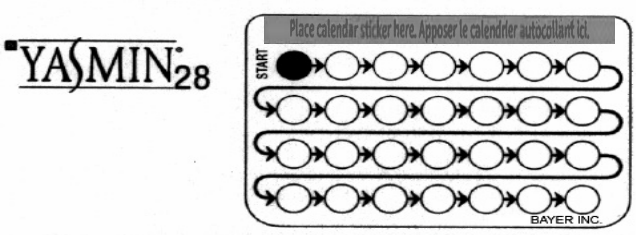
1. **LISEZ CES DIRECTIVES :**
   - avant de commencer à prendre les pilules et
   - en cas de doute sur ce que vous devez faire.
2. **VÉRIFIEZ LA PLAQUETTE** pour savoir si elle contient 21 ou 28 pilules.
   Plaquette de 21 pilules : prise d'une pilule contenant des hormones chaque jour pendant trois semaines et d'aucune pilule la 4e semaine.



OU

Plaquette de 28 pilules : prise d'une pilule contenant des hormones chaque jour pendant trois semaines puis d'une pilule « aide-mémoire » ne contenant pas d'hormones chaque jour pendant une semaine.

Début



EXAMINEZ AUSSI la plaquette pour savoir : 1) où commencer et 2) l'ordre dans lequel les pilules doivent être prises (suivez les flèches).

3. Vous devriez utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. condoms en latex ou en polyuréthanne et mousse ou gel spermicide) pendant les sept premiers jours du premier cycle de prise des pilules au cas où vous oublieriez de prendre des pilules pendant que vous vous habituez à les prendre.

4. **Si un médecin vous prescrit un traitement médical quelconque, ne manquez pas de lui dire que vous prenez des pilules anticonceptionnelles.**

5. **LES VOMISSEMENTS, LA DIARRHÉE OU CERTAINS MÉDICAMENTS**, tels que les antibiotiques, peuvent réduire l'efficacité des pilules. Utilisez une méthode supplémentaire, comme des condoms en latex ou en polyuréthanne et une mousse ou un gel spermicide, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou vous rendre à la clinique.

6. Consultez votre médecin dans les trois mois suivant l'examen initial et, par la suite, au moins une fois par année.

7. Ne prenez les pilules que sur l'avis de votre médecin. Il est important que vous preniez les pilules conformément aux directives du médecin, sans quoi vous pourriez devenir enceinte.

8. Votre médecin vous conseillera sur le délai à respecter avant de commencer à prendre la pilule anticonceptionnelle après un accouchement, une fausse-couche ou un avortement thérapeutique.

9. **VOUS POUVEZ PRENDRE LA PILULE ANTICONCEPTIONNELLE DE FAÇON ININTERROMPUE (SANS PÉRIODE DE REPOS).**

10. **SI VOUS AVEZ D'AUTRES QUESTIONS, TÉLÉPHONEZ À VOTRE MÉDECIN OU À LA CLINIQUE.**

QUAND ENTAMER LA *PREMIÈRE* PLAQUETTE DE PILULES LISEZ CES DIRECTIVES :

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

Déterminez avec votre médecin ou un professionnel de la clinique quel jour vous convient le mieux pour entamer la première plaquette de pilules (schéma de 21 ou de 28 jours).

A. SCHÉMA DE 21 JOURS

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

1. **LE PREMIER JOUR DE VOS RÈGLES (SAIGNEMENTS) EST LE JOUR 1 DU CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre les pilules le jour 1 ou le jour 5 de votre cycle ou encore le premier dimanche après le début de vos règles. Si vos règles commencent un dimanche, prenez votre première pilule ce jour-là.

2. Prenez une pilule à peu près à la même heure chaque jour pendant 21 jours, **PUIS NE PRENEZ AUCUNE PILULE PENDANT SEPT JOURS.** Entamez une autre plaquette le huitième jour. Vous aurez probablement vos règles au cours des sept jours pendant lesquels vous ne prenez pas de pilules. (Il est possible que les saignements soient moins abondants et durent moins longtemps que d'habitude.)

B. SCHÉMA DE 28 JOURS

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

1. **LE PREMIER JOUR DE VOS RÈGLES (SAIGNEMENTS) EST LE JOUR 1 DU CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre les pilules le jour 1 ou le jour 5 de votre cycle ou encore le premier dimanche après le début de vos règles. Si vos règles commencent un dimanche, prenez votre première pilule ce jour-là.

2. Prenez une pilule à peu près à la même heure chaque jour pendant 28 jours. Le lendemain, entamez une autre plaquette, **SANS SAUTER DE JOURS**. Vous devriez avoir vos règles au cours des sept derniers jours du cycle de 28 jours.

PENDANT LE CYCLE

1. **PRENEZ UNE PILULE À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE CHAQUE JOUR JUSQU'À CE QUE LA PLAQUETTE SOIT VIDE.**
   - Essayez d'associer la prise de la pilule à une activité quotidienne, comme un repas ou le coucher.
   - Ne sautez pas de prises même si vous avez des saignements entre les règles ou si vous avez mal au cœur (nausées).
   - Ne sautez pas de prises même si vous n'avez pas très souvent de relations sexuelles.
2. **LORSQUE VOUS AVEZ PRIS TOUTES LES PILULES D'UNE PLAQUETTE**

- **21 PILULES**

  ATTENDEZ SEPT JOURS avant d'entamer une autre plaquette. Vous aurez vos règles pendant cette semaine.

- **28 PILULES**

  Entamez une autre plaquette **LE LENDEMAIN**. Prenez une pilule par jour, sans sauter de jours entre deux plaquettes.

Surdosage

Les symptômes de surdosage peuvent comprendre nausées, vomissements ou saignements vaginaux. Il peut même y avoir un saignement de retrait chez les jeunes filles qui n'ont pas eu leurs premières règles si elles prennent accidentellement le produit médicinal. Les renseignements sur des cas d'ingestion accidentelle de contraceptifs oraux par des enfants indiquent qu'il n'y a pas d'effets graves.

En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE UNE PILULE, IL SE PEUT QUE VOUS AYEZ DE LÉGÈRES PERTES DE SANG, même si vous prenez plus tard la pilule oubliée. Vous pourriez également avoir un peu mal au cœur les jours où vous prenez deux pilules pour compenser un oubli.

SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE UNE PILULE À UN MOMENT QUELCONQUE DU CYCLE, VOUS POURRIEZ DEVENIR ENCEINTE. LE RISQUE DE GROSSESSE EST PLUS ÉLEVÉ :
- si vous entamez une plaquette plus tard que prévu
- si vous oubliez de prendre des pilules peu après avoir entamé une plaquette ou quand la plaquette est presque vide.

EN CAS D'OUBLI

Le tableau qui suit résume les mesures à prendre en cas d'oubli, en fonction du moment où vous entamez la plaquette et du nombre de pilules oubliées.

Début le dimanche	**Début un autre jour**
Oubli d'une pilule jaune à un moment quelconque	**Oubli d'une pilule jaune à un moment quelconque**
Prenez-la aussitôt que vous y pensez et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux pilules le même jour.	Prenez-la aussitôt que vous y pensez et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux pilules le même jour.

Oubli de deux pilules jaunes de suite	Oubli de deux pilules jaunes de suite
Deux premières semaines : 1. Prenez deux pilules le jour où vous réalisez votre oubli et deux pilules le lendemain. 2. Prenez ensuite un comprimé par jour jusqu'à ce que vous finissiez la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des pilules.	**Deux premières semaines :** 1. Prenez deux pilules le jour où vous réalisez votre oubli et deux pilules le lendemain. 2. Prenez ensuite un comprimé par jour jusqu'à ce que vous finissiez la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des pilules.
Troisième semaine 1. Continuez de prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des pilules. 4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. **Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à la clinique.**	**Troisième semaine** 1. Jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre le jour même. 2. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des pilules. 3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. **Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à la clinique.**

Oubli de trois pilules jaunes de suite ou plus	Oubli de trois pilules jaunes de suite ou plus
N'importe quand au cours du cycle 1. Continuez de prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des pilules. 4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. **Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à la clinique.**	**N'importe quand au cours du cycle** 1. Jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre le jour même. 2. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des pilules. 3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. **Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à la clinique.**

REMARQUE : PLAQUETTE DE 28 JOURS – Si vous oubliez de prendre certaines des sept pilules « aide-mémoire » ne contenant pas d'hormones pendant la quatrième semaine, jetez-les en prenant les précautions voulues. Continuez ensuite de prendre une pilule par jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide. Il n'est pas nécessaire d'employer une autre méthode de contraception.

Ayez toujours sous la main :

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

SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE, PARLEZ À VOTRE MÉDECIN OU UN PROFESSIONNEL DE LA CLINIQUE de moyens qui pourraient vous faciliter la prise des pilules ou de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

Bienfaits non contraceptifs des pilules anticonceptionnelles

Plusieurs bienfaits pour la santé ont été liés à la prise de pilules anticonceptionnelles.

- Les pilules anticonceptionnelles qui contiennent un œstrogène et un progestatif réduisent l'incidence du cancer de l'utérus et des ovaires.
- Les pilules anticonceptionnelles réduisent le risque de maladie des seins bénigne (non cancéreuse) et de kystes des ovaires.
- Chez les femmes qui prennent des pilules anticonceptionnelles, les règles sont moins abondantes et les cycles sont plus réguliers, ce qui réduit le risque d'anémie ferriprive.
- Les pilules anticonceptionnelles peuvent atténuer les douleurs menstruelles et le syndrome prémenstruel.
- Elles peuvent aussi réduire l'acné, la pousse excessive de poils et d'autres troubles liés aux hormones mâles.
- Les grossesses ectopiques (tubaires) peuvent être moins fréquentes.
- La maladie inflammatoire pelvienne aiguë peut être moins fréquente.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Au cours d'études chez des femmes prenant YASMIN, les effets secondaires ci-dessous, liés ou non au médicament, ont été observés.

La plupart des effets secondaires de la pilule anticonceptionnelle sont bénins. Les plus courants sont nausées, vomissements, saignements ou légères pertes de sang entre les règles, douleur dans les seins, acné, démangeaisons, migraine, étourdissements, labilité émotionnelle, dysménorrhée (crampes menstruelles douloureuses), maux de tête, infection vaginale à levures, dépression, douleur dorsale, douleur abdominale, nervosité et éruption cutanée.

D'autres effets secondaires peuvent survenir, tels que symptômes gastro-intestinaux (crampes abdominales et ballonnement), assombrissement de la peau (surtout du visage), modifications de l'appétit, modifications de la libido (pulsion sexuelle), chute des cheveux, perte ou gain de poids, enflure, modifications des seins (sensibilité, augmentation du volume, écoulement) et infertilité temporaire après l'arrêt du traitement.

Si l'hypertension se manifeste ou s'aggrave, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

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

- difficulté à porter des verres de contact
- irritation ou infections vaginales
- infections ou inflammation des voies urinaires
- infections des voies respiratoires supérieures (rhume, bronchite, écoulement nasal, nez bouché, mal de gorge, etc.)
- maux de tête graves
- dépression, insomnie, nervosité
- aménorrhée (absence de règles ou de saignements intermenstruels)
- dorsalgie (mal de dos)
- douleur abdominale
- symptômes pseudo-grippaux
- allergie, fatigue, fièvre
- diarrhée, flatulence
- éruption cutanée

Au cours des trois premiers mois de la prise de la pilule, de nombreuses femmes ont de légers saignements ou peuvent avoir mal au cœur. Si vous avez mal au cœur, ne cessez pas de prendre la pilule. Les maux de cœur disparaissent en général d'eux-mêmes. S'ils ne disparaissent pas, adressez-vous à votre médecin ou à un professionnel de la clinique.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet secondaire possible		Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou un pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Peu courant	Douleur abdominale, nausées ou vomissements ou masse abdominale		✓	
	Bosse dans les seins		✓	
	Douleur thoracique constrictive ou sensation d'oppression			✓
	Douleur ou enflure de la jambe			✓
	Humeur triste persistante			✓
	Douleur vive à la poitrine, toux avec expectoration de sang ou essoufflement soudain			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet secondaire possible		Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou un pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
	Perte partielle ou totale soudaine de la vue ou vision double			✓
	Mal de tête grave soudain ou qui s'aggrave, vomissements, étourdissements, évanouissement, troubles de la vue ou de la parole ou faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe			✓
	Saignement vaginal inattendu		✓	
	Enflure inhabituelle des extrémités		✓	
	Coloration jaune de la peau ou des yeux (jaunisse)			✓

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

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conservez les pilules dans leur emballage original entre 15 et 30 ºC. Gardez-les hors de la portée des enfants et des animaux.

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

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Programme Canada Vigilance

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer le Programme Canada Vigilance d'une des trois façons ci-dessous.

Rendez-vous sur le site :	www.santécanada.gc.ca/medeffect
Composez sans frais le :	1-866-234-2345
Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et retournez-le :	
sans frais par télécopieur	1-866-678-6789
par la poste	Programme Canada Vigilance Santé Canada Indice de l'adresse 0701E Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes « port payé », le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des réactions indésirables sont sur le site Web de MedEffet[MC] Canada : www.santécanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir de plus amples renseignements, communiquez d'abord avec un professionnel de la santé ou un pharmacien, puis avec le Service de l'information médicale de Bayer par téléphone (1-800-265-7382) ou par courriel (canada.medinfo@bayer.com).

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé, visitez le site http://www.bayer.ca ou communiquez avec le fabricant au numéro de téléphone ou à l'adresse électronique donnés ci-dessus.

Rédaction du dépliant :

Bayer Inc.
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga (Ontario) L4W 5R6
Canada

Dernière révision : 1 février 2022

© 2022, Bayer Inc.

® MC : voir www.bayer.ca/tm-mc