MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrLINESSA[MD] 21 et PrLINESSA[MD] 28

Comprimés de désogestrel et d'éthinylestradiol, USP

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

Contraceptif oral
G03AB05

Aspen Pharmacare Canada Inc.

201 - 2030 Bristol Circle
Oakville, ON
L6H 0H2

Date d'approbation initiale :
Le 13 juin 2006

Date de révision :
Le 02 janvier 2025

Les marques de commerce sont la propriété de, ou exploitées sous licence par, le Groupe de sociétés Aspen.
Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Numéro de contrôle : 273119

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Contre-indications (2)	09/2023
Mises en garde et précautions (7)	09/2023

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4
- 1.1 Enfants 4
- 1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 6

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6
- 4.1 Considérations posologiques 6
- 4.2 Posologie recommandée et modification posologique 6
- 4.4 Administration 7
- 4.5 Dose oubliée 9

5 SURDOSAGE 10

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 11

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 13
- 7.1 Populations particulières 23
- 7.1.1 Femmes enceintes 23
- 7.1.2 Allaitement 23
- 7.1.3 Enfants 23
- 7.1.4 Personnes âgées 23

8 EFFETS INDÉSIRABLES 23
- 8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament 23
- 8.2 Effets indésirables identifiés lors des études cliniques 26
- 8.3 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques 28
- 8.4 Effets indésirables identifies après la mise en marché 29

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 30
- 9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses 30
- 9.2 Interactions médicament-médicament 30
- 9.3 Interactions médicament-aliment 34
- 9.4 Interactions médicament-plante médicinale 35
- 9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire 35

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

9.6 Interactions médicament-style de vie 36

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 37

10.1 Mode d'action 37

10.2 Pharmacodynamique 37

10.3 Pharmacocinétique 38

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 41

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 41

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 42

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 42

14 ÉTUDES CLINIQUES 43

15 MICROBIOLOGIE 48

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 48

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT 56

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LINESSA^{MD} (comprimés de désogestrel et d'éthinylestradiol, USP) est indiqué pour :

- la prévention de la grossesse

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : D'après les données présentées et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de LINESSA^{MD} dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants)

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> *65* ans) : D'après les données présentées et examinées par Santé Canada, l'emploi de LINESSA^{MD} n'est pas indiqué chez la femme ménopausée.

2 CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne devraient pas être utilisés en présence de l'un ou l'autre des états énumérés ci-dessous. Si l'un de ces états devait survenir pour la première fois pendant l'administration d'un CHC, il faut immédiatement cesser le CHC.

- LINESSA^{MD} est contre-indiqué chez les patientes qui sont hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient entrant dans sa composition, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Voir la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Présence ou antécédents de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire);
- Antécédents de troubles vasculaires cérébraux actuels;
- Présence ou antécédents de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ou d'états prodromiques (p. ex., accident ischémique transitoire, angine de poitrine);
- Cardiopathie valvulaire accompagnée de complications;
- Présence ou antécédents de maladie hépatique grave, et ce, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale;
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes);
- Cancers connus ou soupçonnés influencés par les stéroïdes sexuels (p. ex., des

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

organes génitaux ou du sein);

- Saignement vaginal anormal non diagnostiqué;
- Ictère dépendant aux stéroïdes, ictère cholestatique, antécédents d'ictère gravidique;
- Toute lésion oculaire causée par une maladie vasculaire ophtalmique, telle que la perte partielle ou totale de la vue ou anomalie des champs visuels;
- Grossesse certaine ou soupçonnée;
- Épisodes actuels ou antécédents de migraines avec aura visuelle;
- Antécédents de pancréatite actuelle si associée à une hypertriglycéridémie grave;
- Prédisposition connue aux maladies artérielle ou veineuse ou à une thrombose :
    - hypertension grave (valeurs persistantes de tension artérielle ≥ 160/100 mm Hg)
    - prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que la mutation du facteur V de Leiden et une résistance à la protéine C activée, un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, une hyperhomocystéinémie (p. ex. en raison des mutations C677T et A1298 du gène MTHFR), la mutation G20210A du gène de la prothrombine et des anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique)
    - dyslipoprotéinémie grave
    - tabagisme et âge > 35 ans
    - diabète sucré avec atteinte vasculaire
    - chirurgie lourde associée à un risque augmenté de thromboembolie postopératoire (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
    - immobilisation prolongée (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- Chirurgie lourde avec immobilisation prolongée
- L'emploi concomitant de LINESSA[MD] avec des produits médicinaux contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, avec ou sans dasabuvir, et les produits médicinaux contenant l'association glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir est contre-indiqué (voir la section 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme augmente le risque d'effets indésirables graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient significatif chez les utilisatrices de contraceptifs oraux âgées de plus de 35 ans et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Pour cette raison, les contraceptifs oraux combinés, y compris LINESSA^{MD}, ne devraient pas être utilisés par des femmes qui sont âgées de plus de 35 ans et qui fument (voir la rubrique **Cardiovasculaire** ci-dessous).

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Les patientes doivent être avisées de lire la notice d'emballage avant de commencer le traitement par LINESSA^{MD} et toutes les fois qu'un doute survient quant à l'administration. Si des questions supplémentaires subsistent, les patientes devraient communiquer avec leur médecin ou le personnel de leur clinique.

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

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

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

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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

4.4 Administration

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

Les nouvelles utilisatrices devraient utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms et un spermicide en mousse ou en gel) durant les sept premiers jours de leur premier cycle d'utilisation de la pilule. Elles auront ainsi une protection supplémentaire en cas d'oubli de pilules, en attendant de s'y habituer.

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

Le schéma posologique ne doit pas être modifié (la patiente ne devrait pas interrompre la pilule) même si elle n'a pas souvent de relations sexuelles.

Au moment de recevoir n'importe quel traitement médical, la patiente doit mentionner à son médecin qu'elle prend des contraceptifs oraux.

En cas de vomissements
En cas de trouble gastro-intestinal grave, il se peut que le médicament ne soit pas complètement absorbé et une méthode de contraception auxiliaire doit être utilisée. Si des vomissements surviennent de trois à quatre heures après la prise de la pilule, la marche à suivre concernant les comprimés oubliés (4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose oubliée) doit être respectée. Si l'utilisatrice ne veut pas changer son horaire habituel de prise du comprimé, elle doit prendre les comprimés supplémentaires nécessaires d'une autre plaquette.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Remarques particulières concernant l'administration du médicament

Quand commencer LINESSA^{MD}

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

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

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

Après un avortement au premier trimestre : La patiente peut immédiatement commencer à prendre LINESSA^{MD}. Elle n'a ainsi pas besoin d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire.

Après un accouchement ou un avortement au deuxième trimestre : Après avoir consulté son médecin, la patiente peut commencer LINESSA^{MD} de 21 à 28 jours après un accouchement ou un avortement survenu au deuxième trimestre. Si elle commence plus tard, elle doit employer une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) pendant les 7 premiers jours d'utilisation de LINESSA^{MD}. Toutefois, si elle a déjà eu des relations sexuelles, il faut exclure l'éventualité d'une grossesse ou attendre qu'elle ait eu ses prochaines menstruations avant de commencer LINESSA^{MD}.

L'augmentation du risque de TEV pendant la période post-partum doit être prise en considération quand on recommence à prendre LINESSA^{MD} (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pour les femmes qui allaitent, voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Allaitement.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

4.5 Dose oubliée

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

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

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Cycle débutant le dimanche	Cycle débutant le Jour 1
4. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là. **Si vous n'avez pas de menstruations deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à votre clinique.**	**Si vous n'avez pas de menstruations deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à votre clinique.**

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

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

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

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

NOTE aux patientes qui suivent le schéma thérapeutique de 28 jours (LINESSA^{MD} 28) : Si une patiente oublie une ou plusieurs des 7 pilules vertes (sans hormones) au cours de la quatrième semaine, elle n'a qu'à disposer des pilules oubliées de manière sécuritaire et à continuer de prendre une pilule chaque jour jusqu'à ce que la boîte soit vide. Il n'y a pas lieu d'utiliser une méthode de contraception auxiliaire.

5 SURDOSAGE

Aucun effet indésirable néfaste grave n'a été rapporté à la suite de l'ingestion de fortes doses de contraceptifs oraux par de jeunes enfants. Un surdosage peut causer des nausées et provoquer des saignements de retrait chez la femme. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés/ 0,100 mg de désogestrel et 0,025 mg d'éthinylestradiol 0,125 mg de désogestrel et 0,025 mg d'éthinylestradiol 0,150 mg de désogestrel et 0,025 mg d'éthinylestradiol	Hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, polyéthylèneglycol, amidon, acide stéarique, dioxyde de titane, talc et vitamine E. Les comprimés jaunes et orange contiennent également de l'oxyde de fer jaune. Les comprimés orange et rouges contiennent également de l'oxyde de fer rouge. LINESSA 28 contient également 7 comprimés verts qui contiennent les ingrédients non-médicinaux suivants : amidon de maïs, laque d'aluminium bleu FD&C n° 2, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

Formes posologiques

LINESSA^{MD} 21 : Chaque sachet contient une plaquette alvéolée contenant 21 comprimés enrobés de forme ronde :

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

LINESSA^{MD} 28 : Chaque sachet contient une plaquette alvéolée contenant 28 comprimés enrobés de forme ronde pour les mêmes trois phases que le contenant de 21 jours et sept (7) comprimés verts ne contenant aucun ingrédient actif.

Composition

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

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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

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

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

Les comprimés inactifs verts de l'emballage pour le cycle de traitement de 28 jours contiennent les ingrédients inertes suivants : lactose monohydraté**,** amidon de maïs, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane, laque d'aluminium bleu FD&C n° 2, oxyde de fer jaune et talc.

Emballage

LINESSA^{MD} 21 : Emballage à bandes operculées de 21 comprimés (décrits ci-dessous) de forme ronde, biconvexes et pelliculés ayant un diamètre de 5 mm :

- Sept comprimés jaunes portant l'inscription TR au-dessus du 0 sur une face et aucune inscription sur l'autre face.
- Sept comprimés orange portant l'inscription TR au-dessus du 6 sur une face et aucune inscription sur l'autre face.
- Sept comprimés rouges portant l'inscription TR au-dessus du 1 sur une face et aucune inscription sur l'autre face.

LINESSA^{MD} 28 : Emballage à bandes operculées de 28 comprimés (décrits ci-dessous) de forme ronde, biconvexes et pelliculés ayant un diamètre de 5 mm :

- Sept comprimés jaunes portant l'inscription TR au-dessus du 0 sur une face et aucune inscription sur l'autre face.
- Sept comprimés orange portant l'inscription TR au-dessus du 6 sur une face et aucune inscription sur l'autre face.
- Sept comprimés rouges portant l'inscription TR au-dessus du 1 sur une face et aucune inscription sur l'autre face.
- Sept comprimés verts portant l'inscription KH au-dessus du 2 sur une face et aucune inscription sur l'autre face

La bande operculée est une plaquette alvéolée en polychlorure de vinyle (PVC) et en aluminium et se compose d'une pellicule de PVC refermée par un opercule en aluminium scellée à chaud. Chaque plaquette alvéolée est emballée dans un sachet scellé laminé à l'aluminium. Chaque sachet est emballé dans une boîte de carton imprimée, contenant également la notice d'emballage.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir l'encadré « 3 Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé

Généralités

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

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

Tout au long de cette section, le terme général « contraceptifs hormonaux combinés » (CHC) est utilisé quand des données existent à la fois pour les contraceptifs oraux et non oraux. Le terme « contraceptifs oraux combinés » (COC) est utilisé quand des données existent uniquement pour les contraceptifs oraux.

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 l'infarctus du myocarde, la thromboembolie, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), une néoplasie hépatique et une affection de la vésicule biliaire; les risques de morbidité grave et de mortalité sont toutefois faibles chez les femmes en bonne santé qui ne présentent pas de facteurs de risque sous-jacents. Le risque de morbidité et de mortalité augmente considérablement en présence d'autres facteurs de risque comme l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité et le diabète. Les autres troubles médicaux qui ont été associés à des événements indésirables sur la circulation sont le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse), la drépanocytose, la cardiopathie valvulaire et la fibrillation auriculaire.

On a signalé que les troubles suivants pouvaient survenir ou s'aggraver tant pendant la grossesse que pendant la prise d'un COC, bien qu'un lien direct avec les COC n'ait pas été

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

nettement établi : ictère et/ou prurit associé à une cholestase, formation de calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, *herpes gestationis*, perte de l'audition liée à l'otospongiose, œdème angioneurotique héréditaire ou acquise.

Les renseignements dans cette section proviennent principalement d'études menées chez des femmes qui prenaient des contraceptifs oraux combinés ayant une teneur en œstrogènes et progestatifs plus élevée que ceux qui sont couramment utilisés de nos jours. L'effet de l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux combinés contenant des doses plus faibles d'œstrogènes et de progestatifs reste à déterminer.

Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer du sein

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

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

Cancer du col de l'utérus

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

Carcinome hépatocellulaire

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

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Cardiovasculaire

Facteurs prédisposant à la coronaropathie

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

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

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

Hypertension

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Fonction endocrinienne et métabolisme

Diabète

Les contraceptifs oraux à faible teneur hormonale actuels ont un effet minime sur le métabolisme du glucose. Les patientes diabétiques ou celles ayant des antécédents familiaux de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler toute détérioration du métabolisme glucidique. Les femmes prédisposées au diabète et qui peuvent faire l'objet d'une surveillance médicale étroite peuvent recevoir des contraceptifs oraux. Les jeunes patientes diabétiques dont la maladie est récente, bien maîtrisée et non associée à une hypertension ou à d'autres atteintes vasculaires, comme des altérations du fond d'œil, doivent être examinées plus souvent si elles prennent un contraceptif oral.

Effets sur les lipides et autres effets métaboliques

Chez une petite proportion des femmes, les contraceptifs oraux entraînent des modifications indésirables des taux de lipides. Les femmes qui présentent une dyslipidémie non maîtrisée

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

doivent utiliser une méthode de contraception différente (voir aussi la section 2 CONTRE-INDICATIONS). La hausse des taux plasmatiques de triglycérides peut entraîner une pancréatite et d'autres complications.

Intolérance au lactose
LINESSA[MD] contient < 65 mg de lactose par comprimé. Les patientes présentant des problèmes de déficience en lactase, y compris la déficience en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose-galactose, sur un régime sans lactose devraient tenir compte de cet excipient lorsqu'elles considèrent LINESSA[MD] comme contraceptif.

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

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

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

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

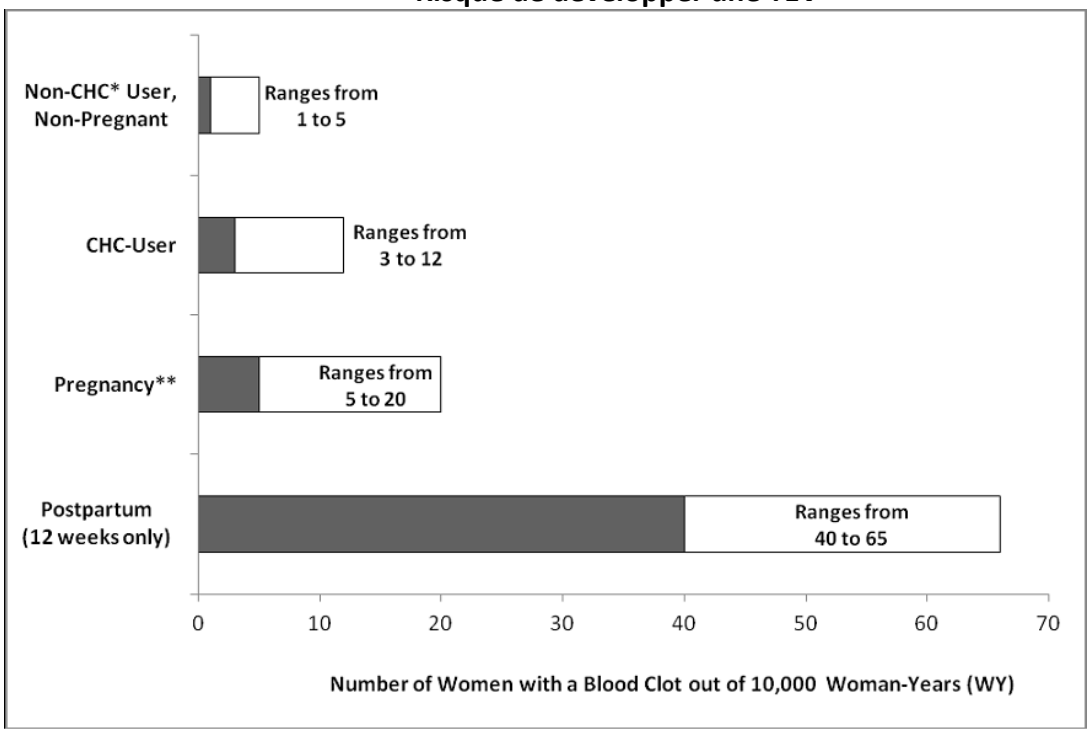
Des études épidémiologiques ont démontré que l'incidence de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les femmes qui prennent des CHC à faible teneur en œstrogène (< 50 µg d'éthinylestradiol) est d'environ 3 à 12 cas pour 10 000 femmes-années, mais cette estimation varie en fonction du progestatif. L'incidence est de 1 à 5 cas pour 10 000 femmes-années chez les femmes qui ne prennent pas de CHC.

La prise de CHC accroît le risque de TEV, comparativement à la non-utilisation. Le risque excédentaire de TEV est maximal au cours de la première année d'utilisation d'un CHC. Le risque est également accru lorsque les patientes commencent initialement à prendre un CHC ou lors de la reprise du même CHC ou d'un CHC différent après avoir cessé l'emploi pendant 4 semaines ou plus. Le risque augmenté de TEV associé à la prise d'un CHC est inférieur au risque de TEV associé à la grossesse, qui est estimé à 5 à 20 cas pour 10 000 femmes-années, ou au risque associé à la période post-partum, qui est estimé à 40 à 65 cas pour 10 000 femmes-

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

années. La TEV est mortelle dans 1 à 2 % des cas. La figure suivante présente le risque de développer une TEV chez les femmes qui ne sont pas enceintes et qui ne prennent pas de CHC, chez les femmes qui prennent des CHC, chez les femmes enceintes, et chez les femmes en période postpartum.

Risque de développer une TEV



*CHC=contraceptif hormonal combiné
**Les données sur la grossesse lors des études de référence reposent sur la durée réelle d'une grossesse. Selon un modèle hypothétique voulant que la grossesse dure neuf mois, le taux est de 7 à 27 par 10 000 patientes-années.

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

Très rarement, des cas de thromboses touchant d'autres vaisseaux sanguins, comme les veines et les artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes, ont été signalés chez des utilisatrices de CHC.

Les symptômes d'événements thrombotiques ou thromboemboliques veineux ou artériels ou d'accident vasculaire cérébral peuvent inclure : une douleur et/ou une enflure à une seule jambe; une douleur thoracique intense et soudaine (qu'elle irradie ou non dans le bras gauche);

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

un essoufflement soudain; le début soudain d'une toux ; toute céphalée inhabituelle, intense et prolongée; une perte soudaine, complète ou partielle, de la vision; une diplopie; un trouble de l'élocution ou une aphasie; des vertiges; un collapsus avec ou sans convulsions partielles; une faiblesse ou des engourdissements très marqués affectant soudainement un côté ou une partie du corps; des troubles moteurs; un abdomen « aigu ».

Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse

Le risque de thromboembolie veineuse augmente avec :

- l'avancement en âge;
- les antécédents personnels;
- les antécédents familiaux (c.-à-d., antécédents de thromboembolie veineuse chez un frère, une sœur ou un parent à un âge précoce). Si une prédisposition héréditaire ou acquise à la TEV est soupçonnée chez une femme, il faut la recommander à un spécialiste avant de lui prescrire des CHC;
- l'obésité (indice de masse corporelle > 30 kg/m^2);
- le tabagisme
- le lupus érythémateux disséminé
- et possiblement également avec la thrombophlébite superficielle et les varices.
- Le risque de TEV peut être temporairement accru en cas d'immobilisation prolongée, de chirurgie lourde, de toute chirurgie de la jambe ou d'un traumatisme majeur. Dans de tels cas, il est recommandé d'interrompre la prise du CHC (dans le cas d'une chirurgie élective, au moins quatre semaines avant que celle-ci n'ait lieu) et de ne reprendre le traitement que deux semaines après que la patiente ait retrouvé toute sa mobilité (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS).

Les patientes qui présentent une thrombophlébite superficielle et des varices et qui ont une jambe dans le plâtre doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Autres facteurs de risque de thromboembolie artérielle

Les facteurs suivants entraînent une hausse du risque de complications thromboemboliques artérielles :

- l'avancement en âge;
- le tabagisme (le risque augmente davantage chez celles qui fument beaucoup et qui avancent en âge, et surtout chez les femmes de plus de 35 ans);
- la dyslipoprotéinémie;
- l'obésité (indice de masse corporelle > 30 kg/m^2);
- l'hypertension;
- la migraine;
- la cardiopathie valvulaire;
- la fibrillation auriculaire;
- les antécédents familiaux (c.-à-d. une thrombose artérielle chez un frère, une sœur ou un parent à un âge relativement précoce). Si une prédisposition héréditaire est soupçonnée

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

chez une femme, il faut la recommander à un spécialiste pour un avis avant de lui prescrire des contraceptifs hormonaux combinés.

On doit tenir compte du risque accru de thromboembolie de l'état puerpéral lorsqu'on envisage utiliser LINESSA[MD] comme contraceptif.

Une augmentation dans la fréquence ou l'intensité des migraines lors de l'emploi d'un COC (ce qui pourrait s'avérer précurseur d'une manifestation cérébrovasculaire) peut justifier l'arrêt immédiat du COC.

Les facteurs biochimiques indiquant une prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle comprennent la résistance à la protéine C activée, l'hyperhomocystéinémie, une insuffisance de l'antithrombine-III, une carence en protéine C, une carence en protéine S, les anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipines, anticoagulant lupique).

Lors de l'évaluation du risque par rapport aux bienfaits, le professionnel de la santé doit tenir compte du fait que si un état de santé est traité de façon adéquate, le risque associé de thrombose s'en trouve réduit. Parmi les autres états de santé qui ont été associés aux manifestations indésirables circulatoires, on compte le diabète sucré, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) et la drépanocytose.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique
En cas de perturbations aiguës ou chroniques de la fonction hépatique, la patiente peut devoir cesser de prendre le contraceptif oral combiné jusqu'à la normalisation des marqueurs de la fonction hépatique.

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

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

Si une patiente présente un ictère de type cholestatique, elle ne devrait pas recommencer l'usage de contraceptifs oraux. Chez les femmes qui prennent un contraceptif hormonal, des modifications de la composition de la bile peuvent survenir et une augmentation de l'incidence des calculs biliaires a été signalée.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Élévations des taux d'ALT
Dans le cadre d'essais cliniques avec des patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par des produits médicinaux contenant l'association ombitasvir /paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, on a constaté que des élévations des transaminases (ALT) dépassant de 5 fois les limites supérieures de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes qui prenaient des médicaments contenant de l'éthinylestradiol comme les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). De plus, chez les patientes traitées par les associations glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, des élévations de l'ALT ont également été observées chez les femmes qui utilisaient des médicaments contenant de l'éthinylestradiol comme les CHC.

On doit cesser de prendre LINESSA**MD** avant d'entamer un traitement avec les associations thérapeutiques suivantes : 1) ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, 2) glécaprévir/pibrentasvir, 3) sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir. On peut reprendre LINESSA**MD** 2 semaines après avoir complété le traitement du VHC. L'efficacité contraceptive de LINESSA**MD** peut être réduite chez les patientes prenant des médicaments contre le VHC ou tout autre médicament métabolisé par le foie.

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

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

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

Surveillance et épreuves de laboratoire
Examen physique et suivi
Avant l'initiation ou la reprise du traitement par LINESSA^{MD}, on doit procéder à une évaluation complète des antécédents médicaux (y compris des antécédents familiaux). La grossesse doit également être exclue. On doit mesurer la tension artérielle et, si cliniquement indiqué, effectuer un examen physique, dicté par les contre-indications et les mises en garde.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

De plus, il faut éliminer la possibilité de troubles de la coagulation si un membre de la famille de la femme a présenté une maladie thromboembolique (p. ex. thrombose veineuse profonde, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) tôt dans sa vie. Il faut aussi examiner les seins, le foie, les membres et les organes pelviens de la patiente et faire un test de Papanicolaou (PAP) si celle-ci est sexuellement active.

On doit aussi recommander aux femmes de lire attentivement le dépliant de renseignements sur le médicament et d'adhérer aux conseils qui y figurent. La fréquence et la nature des vérifications périodiques subséquentes doivent être dictées par les lignes directrices de la pratique et adaptées à chaque femme.

Le premier examen de contrôle doit avoir lieu trois mois après le début de l'utilisation du contraceptif oral. Par la suite, un examen doit être effectué au moins une fois par an, ou plus fréquemment si nécessaire. L'examen annuel doit comporter les mêmes vérifications et examens effectués qu'au moment de la visite initiale, tel que décrit ci-dessus ou selon les recommandations du Groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.

Système nerveux

Migraine et céphalée

L'apparition ou l'exacerbation d'une migraine ou la survenue d'une céphalée inhabituelle qui est récurrente, persistante ou intense nécessite l'arrêt de la prise du contraceptif hormonal et l'évaluation de la cause. Les femmes souffrant de céphalées migraineuses qui prennent des contraceptifs oraux pourraient présenter un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Yeux

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

Considérations périopératoires

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

Psychiatrie

Les patientes qui ont des antécédents de troubles émotionnels, surtout de type dépressif, pourraient être plus sujettes à des rechutes lorsqu'elles prennent un contraceptif oral. En cas de rechute grave, le recours à une méthode alternative de contraception devrait aider à

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

déterminer l'existence d'un rapport de causalité. Les femmes atteintes du syndrome prémenstruel peuvent avoir une réaction variable aux contraceptifs oraux, allant de l'atténuation des symptômes à l'aggravation de l'état.

Système rénal

Rétention hydrique

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

Fonction sexuelle/reproduction

Retour de la fécondité

Après l'arrêt de la contraception orale, la conception devrait être différée au moins jusqu'à ce qu'un cycle normal soit survenu spontanément, afin que la date du début de la grossesse puisse être déterminée. Durant cette période, une autre méthode de contraception devrait être utilisée.

Aménorrhée

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

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

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

Réduction de l'efficacité

L'efficacité des contraceptifs oraux combinés peut être réduite si la femme oublie de prendre des comprimés, présente des troubles gastro-intestinaux ou prend d'autres médicaments (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Peau

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

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

Enfants (<18 ans) : D'après les données soumises à et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de LINESSA[MD] n'ont pas été établies dans la population pédiatrique; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir 1 INDICATIONS, 1.1 Enfants).

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

7.1.4 Personnes âgées

LINESSA[MD] n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament

Une augmentation du risque de survenue des effets indésirables graves suivants a été associée à l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés :

- thromboembolie artérielle ou veineuse
- tumeurs hépatiques bénignes ou malignes

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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

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

- douleurs abdominales
- aménorrhée pendant et après le traitement
- œdème angioneurotique (les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber des symptômes d'œdème angioneurotique chez les femmes qui présentent un œdème angioneurotique héréditaire ou acquis)[a]
- perte d'acuité auditive
- saignements intermenstruels
- modifications mammaires (sensibilité, augmentation du volume des seins, sécrétion)
- cataractes
- modification de l'appétit
- modification de la courbure de la cornée (accentuation)
- modification de la tolérance au glucose ou effet sur la résistance périphérique à l'insuline
- modifications de la libido
- modification du flux menstruel
- prise ou perte de poids
- chloasma ou mélasme pouvant persister
- ictère cholestatique
- chorée
- maladie de Crohn
- syndrome évoquant une cystite
- diarrhée
- étourdissements
- dysménorrhée
- œdème
- hyperplasie endocervicale
- érythème polymorphe
- érythème noueux

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

- formation de calculs biliaires[a]
- symptômes gastro-intestinaux (tels que crampes abdominales et ballonnement)
- céphalées
- syndrome hémolytique et urémique
- éruption hémorragique
- herpes gestationis[a]
- hirsutisme
- hypersensibilité
- hypertension[a]
- hypertriglycéridémie (risque augmenté de pancréatite lors de l'utilisation de COC)
- insuffisance rénale
- augmentation de la taille des léiomyomes utérins
- intolérance aux verres de contact
- ictère lié à une cholestase[a]
- troubles de la fonction hépatique
- chute des cheveux
- état dépressif
- migraine
- nervosité
- névrite optique
- perte de l'audition liée à l'otospongiose[a]
- pancréatite
- porphyrie
- diminution possible de la lactation si le contraceptif oral est donné immédiatement en post-partum
- syndrome prémenstruel
- prurit lié à une cholestase[a]
- éruption cutanée (allergique)
- phénomène de Raynaud
- diminution de la tolérance aux glucides
- thrombose rétinienne
- rhinite
- microrragies
- chorée de Sydenham[a]
- lupus érythémateux disséminé[a]
- infertilité temporaire à l'arrêt du traitement
- colite ulcéreuse
- urticaire
- candidose vaginale
- pertes vaginales
- vaginite

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

[a] Survenue ou aggravation d'affections pour lesquelles le lien avec la prise d'un COC est incertain.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des études cliniques

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

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

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

	Incidence pendant l'étude	
Terminologie des événements indésirables préconisée par l'OMS	**n**	**%**
LINESSA[MD] (nombre de sujets)	**(n = 2 768)**	
Organisme entier – état général		
Symptômes grippaux	97	3,5
Douleurs dorsales	80	2,9
Allergie	59	2,1
Fatigue	48	1,7
Fièvre	29	1,0
Systèmes nerveux central et périphérique		
Céphalées	420	15,2
Migraine	34	1,2
Appareil digestif		
Nausées	225	8,1
Diarrhée	61	2,2
Flatulences	53	1,9
Dyspepsie	46	1,7
Vomissements	43	1,6
Douleurs abdominales	33	1,2
Métabolique - nutritionnel		
Gain pondéral	64	2,3
Appareil musculosquelettique		
Myalgies	40	1,4
Arthralgies	37	1,3

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

	Incidence pendant l'étude	
Terminologie des événements indésirables préconisée par l'OMS	**n**	**%**
LINESSA[MD] (nombre de sujets)	**(n = 2 768)**	
Psychiatrie		
Labilité émotionnelle	117	4,2
Dépression	45	1,6
Insomnie	30	1,1
Nervosité	28	1,0
Appareil reproducteur féminin		
Métrorragie	181	6,5
Dysménorrhée	150	5,4
Douleurs mammaires chez la femme	139	5,0
Candidose génitale	132	4,8
Vaginite	57	2,1
Crampes pelviennes	36	1,3
Système de défense		
Herpès simplex	30	1,1
Appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	328	11,8
Sinusite	227	8,2
Pharyngite	134	4,8
Bronchite	70	2,5
Toux	50	1,8
Rhinite	51	1,8
Termes secondaires		
Test du frottis cervical de Papanicolaou II	51	1,8
Blessure infligée	47	1,7
Peau et phanères		
Acné	80	2,9
Éruption cutanée	35	1,3
Appareil urinaire		
Infection des voies urinaires	112	4,0
Cystite	30	1,1

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

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

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

8.3 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques

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

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

Cardiovasculaire (général) : hypertension.

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

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

Fonctions auditive et vestibulaire : affection de l'oreille, otalgie, cinétose (mal des transports).

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

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

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

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

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

Fonction érythrocytaire : anémie.

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

Système de défense : infection, infection virale.

Termes secondaires : ectropion.

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

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

Vasculaire : bouffées vasomotrices, thrombophlébite, trouble veineux profond.

Vision : photophobie, vision anormale, xérophtalmie.

Système leucocytaire et réticulaire endothélial : lymphadénopathie.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

8.4 Effets indésirables identifies après la mise en marché

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

Les effets indésirables les plus graves liés à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés sont indiqués dans la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. D'autres effets indésirables ayant été signalés chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés, mais pour lesquels l'association avec le produit n'a été ni confirmée ni réfutée, sont mentionnés dans le tableau 2.

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

Appareil ou système	Courant (1/100 ou plus)	Peu courant (1/1 000 ou plus mais moins de 1/100)	Rare (moins de 1/1 000)
Troubles du système immunitaire			Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Rétention hydrique	
Troubles psychiatriques	Céphalées, état dépressif, altération de l'humeur, baisse de la libido		Augmentation de la libido
Troubles du système nerveux	Céphalées, migraines		
Troubles oculaires			Intolérance aux lentilles cornéennes
Troubles vasculaires			Thromboembolie veineuse[2], thromboembolie artérielle
Troubles gastro-intestinaux	Nausées, douleur abdominale, vomissement, diarrhée		
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		Éruption cutanée, urticaire	Érythème noueux, érythème polymorphe
Troubles du système reproducteur et des seins	Douleur aux seins, sensibilité des seins	Hypertrophie des seins	Pertes vaginales, écoulement des seins
Examens physiques	Gain pondéral		Perte pondérale

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

[2] Incidence au cours des études de cohorte par observation de $\geq$ 1/10 000 à < 1/1 000 femmes-années.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des interactions entre la combinaison désogestrel/éthinylestradiol et d'autres produits médicinaux pouvant altérer la réponse à l'un ou l'autre des agents ont été signalées dans la documentation (voir 9.2 Interactions médicament-médicament). Aucune étude formelle d'interaction médicament-médicament n'a été menée avec LINESSA^{MD}.

Métabolisme hépatique : Certains produits médicinaux ou à base d'herbes médicinales qui stimulent l'activité des enzymes microsomales, en particulier les enzymes du cytochrome 450 (CYP), peuvent interagir avec les contraceptifs oraux combinés, dont LINESSA^{MD}, et augmenter la clairance de ces derniers, réduisant ainsi les concentrations plasmatiques des hormones sexuelles et réduisant, par la même occasion, l'efficacité des contraceptifs.

L'induction enzymatique peut survenir après quelques jours de traitement, et selon les observations, elle atteint généralement son paroxysme en l'espace de quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut durer environ 28 jours.

Une méthode contraceptive de barrière devrait être utilisée, en plus de la prise de LINESSA^{MD}, tout au long de l'administration du produit médicinal inducteur d'enzymes, et pendant 28 jours après l'arrêt de ce produit.

Pour les femmes sous traitement à long terme par des produits médicinaux stimulant l'activité enzymatique, on doit opter pour une autre méthode contraceptive qui n'est pas affectée par les produits dits inducteurs enzymatiques.

On doit consulter les renseignements d'ordonnance des médicaments concomitants afin d'identifier toute interaction potentielle.

9.2 Interactions médicament-médicament

La prise concomitante d'un contraceptif oral et d'autres médicaments peut modifier l'effet de l'un ou l'autre des médicaments (voir le tableau 3 et le tableau 4). Une réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux est plus susceptible de se produire avec les préparations à faible teneur hormonale. Il est important de vérifier tous les médicaments, délivrés sur ordonnance ou non, que prend une patiente avant de lui prescrire des contraceptifs oraux.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Prise en charge proposée
Antiacides		Réduction de l'absorption intestinale des progestatifs.	Deux heures doivent séparer la prise des médicaments.
Antibiotiques (30)	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Trouble de la circulation entérohépatique, accélération du transit intestinal.	Pour un traitement de courte durée, employer une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, utiliser une autre méthode.
	Rifampicine	Augmentation du métabolisme des progestatifs. Accélération présumée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Également, trouble de la circulation entérohépatique.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, utiliser une autre méthode.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux, ce qui accroît le risque d'ictère cholostatique.	
Anticonvulsivants (31-33)	Carbamazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Topiramate	Induction des enzymes microsomales hépatiques : accélération du métabolisme des œstrogènes et intensification de la fixation du progestatif et de l'éthinylestradiol à la protéine de liaison des stéroïdes sexuels (SHBG).	Utiliser un contraceptif oral à plus forte teneur hormonale (50 µg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode.
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode.
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Réduction des taux sériques élevés de triglycérides et de cholestérol, ce qui réduit l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs de la protéase du VHC	Bocéprévir Télaprévir	À confirmer.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Ritonavir	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Prise en charge proposée
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Benzodiazépines Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode supplémentaire ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, utiliser une autre méthode ou augmenter la dose du contraceptif oral.
Divers médicaments	Analgésiques Antihistaminiques Antimigraineux Phénylbutazone Vitamine E	Réduction possible de l'efficacité des contraceptifs oraux, laquelle reste à confirmer.	

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

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

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action de l'autre médicament	Prise en charge proposée
Alcool		Augmentation possible des concentrations d'éthanol ou d'acétaldéhyde.	Utiliser avec prudence.
Agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-2	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation et réduisent l'efficacité des anticoagulants. Les contraceptifs oraux peuvent toutefois potentialiser l'action des anticoagulants chez certaines patientes.	Utiliser une autre méthode.
Anticonvulsivants	Tous	Les œstrogènes peuvent accroître le risque de convulsions.	Utiliser une autre méthode.
	Lamotrigine	Des convulsions peuvent survenir par suite de la réduction des concentrations de lamotrigine.	Utiliser une autre méthode.
Antidiabétiques	Hypoglycémiants oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent altérer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utiliser un contraceptif oral à faible dose d'œstrogène et de progestatif ou une autre méthode. Surveiller la glycémie.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action de l'autre médicament	Prise en charge proposée
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.
	Bêtabloquants	Augmentation de l'effet du médicament (réduction du métabolisme).	Adapter au besoin la dose du médicament. Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Augmentation du métabolisme et de la clairance rénale.	Il se peut qu'on doive augmenter la dose du médicament.
	Antipyridine	Troubles du métabolisme.	Réduire la dose du médicament.
	AAS	Les effets de l'AAS peuvent être réduits par la prise à court terme d'un contraceptif oral.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'AAS en cas de traitement prolongé par l'AAS.
Acide aminocaproïque		En théorie, une hypercoagulabilité peut survenir parce que les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter la prise concomitante.
Bêtamimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Adapter au besoin la dose du médicament. La suspension de la prise du médicament peut entraîner une activité excessive du médicament.
Caféine		Les effets de la caféine peuvent être potentialisés, car les contraceptifs oraux peuvent altérer le métabolisme hépatique de la caféine.	Utiliser avec prudence.
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Leur action peut être bloquée par les contraceptifs oraux. Les contraceptifs oraux peuvent aussi augmenter le métabolisme du clofibrate.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose du clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée des concentrations sériques.	Il pourrait être nécessaire de réduire la dose.
Cyclosporine		Peut mener à une augmentation des concentrations de cyclosporine et à une hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourrait être nécessaire de diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		Il a été signalé que les contraceptifs oraux pouvaient altérer le métabolisme des folates.	La patiente pourrait nécessiter un apport alimentaire additionnel ou prendre un supplément.
Mépéridine		Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC en raison de la baisse du métabolisme de la mépéridine.	Utiliser cette association avec prudence.
Tranquillisants à base de phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et tous les médicaments semblables	Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémiant de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou un contraceptif oral à plus faible dose. En cas de galactorrhée ou d'hyperprolactinémie, utiliser une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxide Lorazépam Oxazépam	Augmentation de l'effet (augmentation du métabolisme).	Utiliser avec prudence

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action de l'autre médicament	Prise en charge proposée
	Diazépam		
Théophylline	Tous	Réduction de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les concentrations de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (possiblement d'autres)	Augmentation des effets indésirables (p. ex., dépression).	Utiliser avec prudence
Vitamine B_{12}		On a signalé que les contraceptifs oraux pouvaient réduire les concentrations sériques de vitamine B_{12}.	La patiente pourrait nécessiter un apport supplémentaire ou prendre un supplément.

Plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH ou du VHC (p. ex. le ritonavir, le télaprévir et le bocéprévir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. la névirapine) ont été étudiés dans le cadre d'une administration concomitante par voie orale avec des contraceptifs hormonaux combinés. Dans certains cas, on a noté des changements (augmentation et diminution) significatifs de l'ASC (aire sous la courbe) moyenne de l'œstrogène et du progestatif et l'atteinte potentielle du métabolisme hépatique. L'efficacité et l'innocuité des contraceptifs oraux pourraient être altérées. Les professionnels de la santé doivent consulter la monographie de chaque inhibiteur de la protéase du VIH ou du VHC pour en savoir davantage sur les interactions médicament-médicament.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants (p.ex. kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) ou modérés (p.ex. fluconazole, diltiazem, érythromycine) de la CYP3A4 peut accroître les concentrations sériques d'estrogènes ou de progestines, dont l'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel.

Interactions pharmacodynamiques

L'emploi concomitant avec des produits médicinaux contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, ou les associations glécaprévir/pibrentasvir, ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, peut accroître le risque d'élévations de l'ALT (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Par conséquent, les utilisatrices de LINESSA^{MD} doivent passer à une autre méthode contraceptive n (p.ex., un contraceptif contenant uniquement des progestogènes ou une méthode non hormonale) avant d'entamer un traitement avec ces associations médicamenteuses. On peut reprendre LINESSA^{MD} 2 semaines après la fin du traitement par cess associations médicamenteuses.

9.3 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

Les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent produire une induction des enzymes hépatiques (cytochrome P450) et de la glycoprotéine p, un transporteur membranaire, et réduire l'efficacité des stéroïdes contraceptifs. Des saignements intermenstruels peuvent aussi y être associés. Les médecins et autres fournisseurs de soins de santé devraient être informés des produits vendus sans ordonnance que prend simultanément la patiente, y compris les produits naturels et les produits à base d'herbes médicinales.

9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

Induction enzymatique :
Après quelques jours de traitement, une induction enzymatique peut survenir. On observe généralement l'induction enzymatique maximale au bout de quelques semaines. L'induction enzymatique peut durer pendant environ 28 jours après la fin du traitement.

Lorsqu'administrées en concomitance avec les contraceptifs hormonaux, plusieurs associations d'inhibiteurs de la protéase contre le VIH (p.ex., nelfinavir) et d'inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (p.ex., névirapine), et/ou les associations de médicaments pour traiter le virus de l'hépatite C (VHC) (p.ex., bocéprévir, télaprévir), peuvent accroître ou réduire les concentrations plasmatiques de progestines, y compris l'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel, ou d'œstrogènes. L'effet net de ces changements peut s'avérer pertinent sur le plan clinique.

On doit aviser les femmes qui reçoivent des produits médicinaux ou à base d'herbes inducteurs d'enzymes hépatiques, que l'efficacité de LINESSA^{MD} pourrait être réduite. Une méthode contraceptive de barrière doit être utilisée en plus de LINESSA^{MD} tout au long de l'administration de produits médicinaux inducteurs d'enzymes hépatiques et pendant 28 jours après l'arrêt du traitement par ces médicaments/produits.

Chez les femmes sous traitement prolongé par les produits médicinaux inducteurs d'enzymes, on doit envisager une autre forme de contraception qui n'est pas affectée par les inducteurs d'enzymes hépatiques.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants (p.ex., kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) ou modérés (p.ex., fluconazole, diltiazem, érythromycine) de la CYP3A4 peut accroître les concentrations sériques d'œstrogènes ou de progestines, y compris l'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Épreuves de la fonction hépatique
Aspartate aminotransférase (ASAT) sérique : augmentations variables signalées. Phosphatase alcaline et gammaglutamyl transférase (GGT) : légère augmentation.

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

Épreuves de la fonction thyroïdienne
La protéine de liaison de la thyroxine augmente comme en témoigne l'augmentation de la concentration sérique totale de thyroxine et la diminution du T_3 capté sur résine.

Lipoprotéines
On peut observer de petites modifications de la fraction lipoprotéique du cholestérol; la signification clinique n'a pas été démontrée.

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

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

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

9.6 Interactions médicament-style de vie

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

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

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

5. L'utilisation de contraceptifs oraux peut réduire la gravité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel et peut atténuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres affections liées aux androgènes.
6. Les contraceptifs oraux diminuent l'incidence des inflammations pelviennes aiguës et, par ce fait même, celle des grossesses ectopiques.
7. Les contraceptifs oraux peuvent avoir des effets bénéfiques sur l'endométriose.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Les contraceptifs oraux combinés agissent en supprimant les gonadotrophines. Ils agissent principalement en inhibant l'ovulation, mais entraînent d'autres modifications, notamment une diminution de la mobilité des spermatozoïdes par la modification de la consistance de la glaire cervicale et des changements au niveau de l'endomètre pour réduire les chances d'implantation. Des études de liaison aux récepteurs ainsi que des études chez les animaux et les humains ont révélé que l'étonogestrel, métabolite biologiquement actif du désogestrel, combine une importante activité progestative et une faible androgénicité intrinsèque. Le désogestrel (DSG) en association avec l'éthinylestradiol (EE) ne contre pas l'augmentation de la SHBG (globuline se liant aux hormones sexuelles) induite par les œstrogènes, ce qui résulte en des taux sériques de testostérone libre plus faibles.

10.2 Pharmacodynamique

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

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

Pharmacologie chez l'animal et *in vitro*
Les études pharmacologiques chez l'animal et les études *in vitro* portant sur la liaison aux récepteurs ont montré que l'étonogestrel, métabolite biologiquement actif du désogestrel, est un progestatif hautement sélectif (voir le tableau 9), n'ayant pas d'effet œstrogénique et n'exerçant qu'une androgénicité résiduelle.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Tableau 5 : Comparaison de l'affinité relative du désogestrel, de l'étonogestrel et de la progestérone pour les récepteurs de la progestérone dans le cytosol utérin*

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

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

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

« L'indice de sélectivité » (rapport d'affinité pour les récepteurs progestogènes/androgènes) de l'étonogestrel dans les cellules MCF-7 intactes est plus élevé que celui des autres progestogènes oraux entrant dans la composition des contraceptifs.

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

Pharmacologie chez l'humain
Après une administration orale de désogestrel, on peut observer les principaux effets anti-gonadotrophiques et progestatifs du produit, notamment la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, la transformation à l'état sécrétoire de l'endomètre sensibilisé par des œstrogènes, l'altération de la pénétration du sperme et la modification de la glaire cervicale (filance).

10.3 Pharmacocinétique

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

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

d'éthinylestradiol) étaient comparés à la solution, la biodisponibilité relative de l'éthinylestradiol était de 92 % et 98 % respectivement. L'effet des aliments sur la biodisponibilité des comprimés LINESSA^{MD} après administration par voie orale n'a pas été évalué.

La pharmacocinétique de l'étonogestrel et de l'éthinylestradiol après l'administration de multiples doses de comprimés LINESSA^{MD} a été déterminée chez 21 sujets au cours du troisième cycle. À la suite de la prise de doses multiples de LINESSA^{MD}, les concentrations plasmatiques d'étonogestrel ont atteint l'état d'équilibre après quatre jours de traitement au cours des phases posologiques 1 et 3. Au cours de la phase posologique 2, l'état d'équilibre a été atteint après cinq jours de traitement. L'$ASC_{0\text{-}24\ h}$ normalisée en fonction de la dose de l'étonogestrel s'est accrue d'environ 20 % de la phase 1 à la phase 2, et d'environ 10 % de la phase 2 à la phase 3, ce qui est peut-être l'indication d'une cinétique variable en fonction du temps. La variation en fonction du temps peut s'expliquer par une baisse de clairance, probablement due à une l'augmentation de la liaison de l'étonogestrel à la SHBG (globuline se liant aux hormones sexuelles). Il a été montré que les concentrations de SHBG étaient induites par l'administration quotidienne d'éthinylestradiol. L'état d'équilibre de l'éthinylestradiol a été atteint après quatre jours de traitement, au cours de toutes les phases posologiques. Les paramètres pharmacocinétiques de l'étonogestrel et de l'éthinylestradiol au cours du troisième cycle suivant l'administration de multiples doses de comprimés de LINESSA^{MD} sont résumés au tableau 6.

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (É.-T.) de LINESSA^{MD} au cours du troisième cycle d'un traitement de 28 jours (n = 21)

Étonogestrel					
Phase (jours)	Dose[H] mg	C_{max} pg/ml	t_{max} h	n-$ASC_{0\text{-}24\ h}$ pg·h/ml/mg	Cl/F L/h
1 (1–7)	0,1	2 163,3 (856,4)	1,6 (0,7)	196,0 (75,4)	6,1 (2,3)
2 (8–14)	0,125	3 241,5 (1 296,5)[a]	1,1 (0,3)[a]	234,4 (85,0)[a]	5,1 (1,9)[a]
3 (15– 21)	0,15	3 855,7 (1 273,1)	1,5 (0,8)	256,6 (104,0)	4,6 (1,6)
Éthinylestradiol					
1 (1– 7)	0,025	85,4 (51,7)	1,5 (0,8)	26,4 (11,5)	43,5 (15,0)
2 (8–14)	0,025	91,3 (52,2)[a]	1,2 (1,2)[a]	29,0 (15,5)[a]	41,7 (15,5)[a]
3 (15–21)	0,025	90,1 (48,2)	1,2 (0,7)	28,3 (13,2)	42,5 (18,7)

[H] = désogestrel
[a] n = 20
C_{max} = concentration sérique maximale du médicament
t_{max} = temps après lequel la concentration sérique maximale est obtenue
n-$ASC_{0\text{-}24\ h}$ = aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps, de 0 à 24 heures, normalisée à 1 µg administré
Cl/F = clairance apparente
Remarque : pour des renseignements sur $t_{1/2}$ au Jour 21, voir la rubrique ***Excrétion***.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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

Métabolisme : *Désogestrel :* Le désogestrel est rapidement et totalement métabolisé en étonogestrel par hydroxylation dans la muqueuse intestinale et par premier passage dans le foie. Des données *in vitro* semblent indiquer que l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450 joue un rôle important dans la bioactivation du désogestrel. Le métabolisme additionnel de l'étonogestrel en ses principaux métabolites 6β-hydroxy, étonogestrel et 6β-13éthyl-dihydroxylé est catalysée par le CYP3A4. D'autres métabolites (p. ex., 3α-OH-désogestrel, 3β-OH-désogestrel, et 3α-OH-5α-H-désogestrel) ont également été identifiés; ces métabolites peuvent être transformés par conjugaison en dérivés glucuronides et sulfates.

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

Élimination : L'étonogestrel et l'éthinylestradiol sont principalement éliminés dans l'urine, la bile et les fèces. À l'état d'équilibre, au Jour 21, la demi-vie d'élimination de l'étonogestrel et de l'éthinylestradiol est de 37,1 ± 14,8 heures et de 28,2 ± 10,5 heures, respectivement.

Populations particulières et états pathologiques

Origine ethnique : Il n'y a aucune information indiquant les effets de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique des comprimés de LINESSA^{MD}.

Insuffisance hépatique : Aucune étude formelle n'a été menée dans le but d'évaluer l'effet d'atteintes hépatiques sur l'élimination de LINESSA^{MD}. Toutefois, les hormones stéroïdiennes pourraient être faiblement métabolisées chez les patientes présentant une altération de la fonction hépatique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hépatique/biliaire/pancréatique).

Insuffisance rénale : Aucune étude formelle n'a été menée dans le but d'évaluer l'effet d'atteintes rénales sur l'élimination de LINESSA^{MD}.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

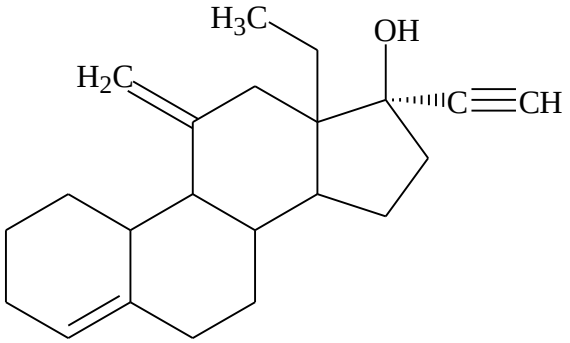
I. Progestogène

Nom propre : Désogestrel

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{22}H_{30}O$ et 310,48 g/mol

Formule de structure :



Forme physique : Poudre cristalline blanche

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

Point de fusion : 111 – 113 °C

II. Estrogènes

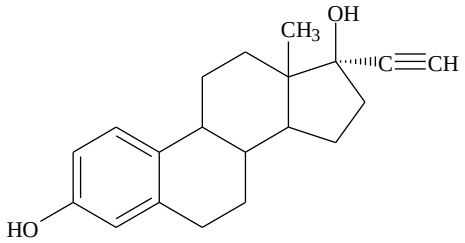
Nom propre : éthinylestradiol

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{20}H_{24}O_2$ et 296,4 g/mol

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Formule de structure :



Forme physique : Poudre cristalline blanche

Solubilité: Éthanol : environ 170 mg/mL
Acétone : environ 200 mg/mL
Chloroforme : environ 50 mg/mL
Dioxane : environ 250 mg/mL
Oxyde de diéthyle : environ 250 mg/mL
Eau : pratiquement insoluble

Point de fusion : 180 à 186 °C

14 ÉTUDES CLINIQUES

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

a) Indice de Pearl

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

b) Estimation basée sur la table de survie

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

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

c) Maîtrise du cycle menstruel

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

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

Tableau 7 : Incidence, par cycle et par groupe de traitement, des saignements intermenstruels (SIM), des saignements de retrait précoces (SRP) et de l'absence de saignements de retrait (ASR)

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

[a] Nombre de sujets présentant un cycle valide

[b] Nombre de sujets signalant l'événement en question au cours de chaque cycle

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

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

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Tableau 8 : Durée des saignements de retrait, par groupe de traitement et par cycle

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

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

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

Tolérance

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

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

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Tableau 9 : Évaluation générale des événements indésirables, par période de traitement et groupe de traitement – Études cliniques pivots (tous les groupes de sujets traités)

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

[a] Les événements indésirables classés comme étant liés au médicament ont été jugés comme ayant un lien possible, probable ou certain.

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

Signes vitaux et gain pondéral

Au cours des deux études cliniques contrôlées, la tension artérielle systolique et diastolique moyenne est demeurée relativement stable; il n'y a eu aucune différence cliniquement significative à aucun moment entre les résultats obtenus avec LINESSA[MD] et ceux obtenus avec la combinaison Net/EE. La survenue d'une fréquence élevée du pouls et d'une faible fréquence respiratoire cliniquement importantes était négligeable dans les deux groupes de traitement. On a observé de faibles changements quant au poids corporel et à l'indice de masse corporelle au cours des études cliniques contrôlées. Les variations moyennes du poids corporel se situaient entre une perte moyenne de 0,1 kg et un gain moyen de 0,4 kg dans le groupe recevant LINESSA[MD], alors que dans le groupe Net/EE, variations moyennes du poids corporel se situaient entre une perte moyenne de 0,2 kg et un gain moyen de 0,4 kg. Une prise de poids a

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

été signalée par 2,3 % des sujets du groupe LINESSA^{MD} et par 1,8 % des sujets du groupe Net/EE. Il y a eu une faible réduction de l'indice de masse corporelle entre le début de l'étude et la dernière prise des mesures chez les sujets du groupe LINESSA^{MD} (-0,1 kg/m^2) et aucune variation n'a été enregistrée chez les sujets du groupe Net/EE.

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

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

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

Résultats des analyses de laboratoire
La classe des contraceptifs oraux est associée à la diminution de la tolérance au glucose (chez les femmes prédiabétiques et diabétiques).

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

En outre, on n'a observé aucun effet indésirable associé à LINESSA^{MD} quant aux paramètres hépatiques ou rénaux, aux indices des érythrocytes et des leucocytes ou aux analyses d'urine, et ce, ni dans les deux études cliniques contrôlées, ni dans les études cliniques pharmacologiques et de Phase II plus modestes. Les incidences des événements indésirables liés aux anomalies de ces analytes au cours des deux études importantes étaient, en général, faibles et similaires dans les

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

deux groupes de traitement. Les données obtenues dans le cadre d'autres études soutiennent ces conclusions.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité générale

Études de toxicité aiguë

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

Aucun animal n'est mort au cours des études effectuées par voie orale ou intrapéritonéale. Les souris et les rats qui avaient reçu le ou les produits par voie orale ont présenté de façon temporaire une activité réduite, un certain manque de coordination motrice, une consommation réduite d'aliments, ainsi que d'autres signes non spécifiques liés à la forte dose administrée. On a observé les mêmes effets chez les souris et les rats qui avaient reçu les produits par voie intrapéritonéale. Des signes de sérites (irritations péritonéales localisées) ont été associés aux substances testées.

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

Études de toxicité avec doses multiples

Les études de toxicité avec doses multiples avaient pour but de déterminer si l'administration orale chronique de désogestrel seul ou en association avec l'éthinylestradiol à des souris, à des rats, à des chiens et à des singes entraînait des effets indésirables systémiques réversibles ou irréversibles et si elle provoquait le développement de néoplasies bénignes ou malignes. Le désogestrel et l'éthinylestradiol ont été utilisés dans un rapport 2,5/1 dans la plupart des études de toxicité et de tumorigénicité avec doses multiples et dans un rapport de 5/1 pour les études de 52 semaines, 104 semaines et 3 ans chez les chiens et les singes. Les composés

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

évalués étaient administrés par gavage chez les souris et les rats, sous forme de comprimés ou de capsules chez les chiens, et sous forme de boisson gazeuse ou par intubation chez les singes.

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

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

Tableau 10 : Études de toxicité avec doses multiples

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

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Études de toxicité avec doses multiples				
Durée	Espèce	Médicaments	Dose (mg/kg)	n
81 semaines	souris	DSG	voir [d]	112
104 semaines	rat	DSG	voir [d]	110

*DSG = désogestrel EE = éthinylestradiol

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

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

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

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

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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

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

Chez les singes, les études de toxicité avec doses multiples ont utilisé des doses de désogestrel et d'éthinylestradiol dans un rapport de 5/1 pendant 21 jours, suivies d'une période sans médicament de 7 jours. Les données de 12 mois n'ont révélé aucun résultat clinique, clinicopathologique et histomorphologique inattendu. Des changements hormonaux typiques liés aux doses administrées sont apparus, par exemple : diminution de la taille du corps jaune, glandes mammaires de type sécrétoire, augmentation du mucus endocervical, diminution de l'épaisseur de l'endomètre avec changements au niveau de l'activité sécrétoire, diminution liée à la dose de l'épaisseur de l'épithélium vaginal et augmentation du poids de l'hypophyse.

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

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

Les études de toxicité de doses multiples de désogestrel seul effectuées chez des chiens n'ont donné aucun changement inhabituel ou inattendu après 26 semaines. Chez ceux d'entre eux qui avaient reçu la dose élevée, le poids du foie avait augmenté, mais cela était surtout dû à l'effet progestogénique, soit l'accroissement de la réserve de glycogène. Chez les femelles,

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

l'utérus avait également augmenté de taille et de poids, du fait de la stimulation de l'endomètre par les hormones et il n'y avait pas de follicules matures, ni de corps jaune dans les ovaires. Le poids de la prostate avait légèrement diminué chez les mâles qui avaient reçu la dose élevée. Le développement lobulaire des glandes mammaires était accéléré chez les femelles recevant la dose intermédiaire ou la dose élevée.

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

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

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

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

L'étude de deux ans avec le désogestrel + l'éthinylestradiol chez les singes a produit les changements hormonaux normalement attendus. Les activités menstruelle et ovarienne étaient réduites chez les animaux recevant la dose élevée. L'activité sécrétoire des glandes mammaires a augmenté de façon proportionnelle à la dose chez les animaux qui recevaient la dose intermédiaire ou la dose élevée. Les autres changements hormonaux comprenaient : augmentation du fibrinogène et du temps de céphaline activée, diminution de la PPT et de la

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

phosphatase alcaline; augmentation des taux de triglycérides et de cholestérol; diminution de l'albumine chez les singes recevant la dose intermédiaire ou la dose élevée; stimulation (dose intermédiaire et élevée) ou inhibition de l'endomètre (quelques animaux recevant la dose élevée); augmentation des acidophiles et diminution des basophiles dans l'hypophyse des animaux recevant la dose intermédiaire ou la dose élevée. Toutes ces observations correspondent aux effets des contraceptifs stéroïdiens décrits chez les singes.

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

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

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

Des études de trois ans ont été menées chez des chiens beagle et des singes Rhésus ayant reçu l'association désogestrel + éthinylestradiol. Au cours de l'étude, des singes ont été euthanasiés après un et deux ans et des chiens après deux ans. Aucune réaction tumorigénique n'a été observée. Le traitement a entraîné un développement lobulo-alvéolaire des glandes mammaires chez les chiens, avec peu de changement quant à leur activité sécrétoire; ce qui est un effet hormonal attendu. Les autres changements tissulaires, décrits dans le rapport périodique de deux ans, qui se limitait aux organes sexuels primaires et secondaires, étaient liés aux effets hormonaux de contraceptifs oraux combinés. L'étude de 3 ans chez les singes, au cours de laquelle des animaux ont été sacrifiés après un an et deux ans, n'a révélé aucun effet tumorigène. Les changements observés, décrits dans le rapport périodique de deux ans, correspondaient aux effets hormonaux des contraceptifs oraux combinés et comprenaient des effets sur le cycle menstruel, la glaire cervicale et la morphologie de l'endomètre.

Études de mutagénicité

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

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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

Quatre études de toxicité (segment I) sur la reproduction ont été effectuées chez les rats; dont une portait sur l'association désogestrel + éthinylestradiol et trois sur le désogestrel seul. L'étude associant les deux composantes et menée avec des doses de 0,5 mg/kg/jour de désogestrel et de 0,2 mg/kg/jour d'éthinylestradiol n'a permis d'observer aucun effet indésirable sur la fréquence d'accouplement et sur le rendement de grossesse chez les femelles de la génération F_0, ni sur le nombre, les caractéristiques anatomiques, le développement et la fertilité des membres de la génération suivante.

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

Une étude de fertilité et d'embryotoxicité à la suite de l'administration du désogestrel + d'éthinylestradiol à des doses entraînant une infertilité complète, partielle, ou nulle a été menée chez les rats. L'administration quotidienne, ininterrompue, avant et pendant la gestation, de désogestrel + éthinylestradiol, à des doses inférieures à la dose contraceptive, a réduit le nombre de ratons, mais n'a pas affecté la qualité de la progéniture F_1.

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

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

Le désogestrel seul a été évalué chez des rats Sprague Dawley et CFY, et des lapins. Les fortes doses (2 à 8 mg/kg) de désogestrel ont entraîné une toxicité maternelle chez les rats et des

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

doses de 2 à 4 mg/kg ont provoqué des avortements chez les lapins. Des doses plus faibles n'ont eu aucun effet décelable sur le déroulement de la gestation, la mortalité embryonnaire et la morphologie fœtale, chez les rats comme chez les lapins.

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

Des études de segment III, visant à évaluer l'effet possible du produit sur le développement péri- et postnatal en raison du passage du médicament dans le lait maternel, ont été menées avec le désogestrel, seul ou en association avec l'éthinylestradiol. Le traitement associant le désogestrel + l'éthinylestradiol a entraîné une baisse de la consommation d'aliments par les femelles ayant reçu la dose intermédiaire ou la dose élevée. Il y a eu un retard de croissance de la progéniture qui a persisté jusqu'au sevrage, dans le groupe de celles qui ont reçu la dose élevée, mais il n'y a eu aucun effet particulier sur le développement physique des rejetons, ni avant ni après leur sevrage. La fertilité de la progéniture F_1 n'a pas été affectée. Le désogestrel seul n'a eu aucun effet chez les femelles traitées ni sur le gain de poids ou le développement physique des petits. La fertilité des animaux de la génération F_1 était comparable à celle des sujets témoins appartenant à cette génération.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

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

LINESSA[MD] 21 ET LINESSA[MD] 28
comprimés de désogestrel et d'éthinylestradiol

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **LINESSA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **LINESSA**.

Mises en garde et précautions importantes

- Le tabagisme augmente le risque de graves effets indésirables sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge, surtout chez les femmes de plus de 35 ans qui utilisent des contraceptifs hormonaux. Ce risque augmente également en fonction du nombre de cigarettes fumées. Pour cette raison, les femmes qui sont âgées de plus de 35 ans et qui fument ne devraient pas utiliser LINESSA.

- Les contraceptifs oraux NE PROTÈGENT PAS contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/SIDA. Pour se protéger contre les ITS, vous devez utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane ET prendre vos contraceptifs oraux.

Pour quoi LINESSA est-il utilisé?
LINESSA est utilisé pour la prévention de la grossesse chez les femmes de 18 à 65 ans.

Comment LINESSA agit-il?
LINESSA est un contraceptif oral. On le considère comme étant un contraceptif oral combiné car il contient deux hormones sexuelles féminines (le désogestrel et l'éthinylestradiol). Les contraceptifs oraux combinés agissent de deux façons :

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

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

- la pilule est **prise conformément aux directives**, et si
- elle contient 20 microgrammes ou plus d'œstrogènes.

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

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Autres moyens de prévenir la grossesse
Il existe d'autres méthodes de contraception, mais elles sont en général moins efficaces que les pilules anticonceptionnelles. Quand elles sont utilisées correctement, ces autres méthodes sont toutefois suffisamment efficaces pour beaucoup de femmes.

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

Nombre de grossesses pour 100 femmes par année :

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

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

Quels sont les ingrédients de LINESSA?
Ingrédients médicinaux : le désogestrel et l'éthinylestradiol
Ingrédients non médicinaux :
LINESSA 21 et LINESSA 28 :

- Comprimés jaune pâle : hydroxypropyl, lactose monohydraté, méthylcellulose, polyéthylèneglycol, amidon, acide stéarique, dioxyde de titane, talc, vitamine E et oxyde de fer jaune.
- Comprimés orange : hydroxypropyl, lactose monohydraté, méthylcellulose, polyéthylèneglycol, oxyde de fer rouge, amidon, acide stéarique, dioxyde de titane, talc, vitamine E et oxyde de fer jaune.
- Comprimés rouges : hydroxypropyl, lactose monohydraté, méthylcellulose, polyéthylèneglycol, oxyde de fer rouge, amidon, acide stéarique, dioxyde de titane, talc et vitamine E.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

LINESSA 28 :

- Comprimés verts : amidon de maïs, laque d'aluminium FD&C bleu n° 2, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

LINESSA est offert sous les formes posologiques qui suivent :

LINESSA 21 (distributeur 21jours) et LINESSA 28 (distributeur 28 jours) : Chaque sachet contient un distributeur thermoformé contenant 21 comprimés pour administration par voie orale. Les 21 comprimés sont regroupés en fonction de trois différentes phases posologiques :

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

LINESSA 28 (distributeur 28 jours) : Le distributeur contient les comprimés correspondant aux mêmes trois phases posologiques que ceux de LINESSA 21 et sept (7) comprimés verts « aide-mémoire » additionnels ne contenant pas d'hormones.

Ne prenez pas LINESSA si :

- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'un ou l'autre des autres ingrédients de LINESSA ou composant de son emballage.
- Vous avez ou avez déjà eu des caillots de sang dans les jambes (thrombose des veines profondes), les poumons (embolie pulmonaire), ou ailleurs dans votre corps.
- Vous avez une maladie vasculaire de l'œil qui a provoqué une perte de vision;
- Vous présentez les facteurs de risque de caillots de sang suivants :
  - Tension artérielle très élevée ou haute pression qui n'est pas maîtrisée (hypertension);
  - Troubles de caillots sanguins comme :
    - Mutation anormale du facteur V de Leiden
    - Résistance à la protéine C activée (PCA)
    - Déficit en antithrombine III
    - Déficit en protéine C
    - Déficit en protéine S
    - Hyperhomocystéinémie
    - Mutation de la prothrombine G20210A
    - Anticorps antiphospholipides
  - Vous avez une quantité inhabituelle de lipoprotéines dans votre sang;
  - Vous souffrez de diabète avec complications;
  - Vous avancez en âge, comme une femme de plus de 50 ans;
  - Vous êtes en surpoids (vous êtes obèse);
  - Vous avez des antécédents familiaux de troubles de caillots de sang;
  - Vous avez subi ou subirai une chirurgie lourde (y compris aux jambes, au pelvis ou au système nerveux);
  - Vous ne pouvez pas rester debout ni bouger pour de longues périodes de temps, y compris un alitement prolongé;

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

  - Vous êtes une femme de plus de 35 ans et vous fumez;
- Vous subissez ou avez subi un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une crise cardiaque
- Vous avez ou avez eu une maladie coronarienne (y compris angine), ou un trouble qui pourrait être un signe avant-coureur d'AVC (comme un mini-AVC, un léger AVC réversible ou des douleurs thoraciques);
- Vous avez une maladie des valvules cardiaques accompagnée de complications
- Vous avez ou avez eu une maladie du foie;
- Vous avez ou avez eu une jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau). Ceci peut avoir un lien avec d'autres médicaments que vous prenez ou pourrait avoir eu lieu en cours de grossesse;
- Vous avez ou avez eu des antécédents de tumeurs du foie (cancéreux et non cancéreux);
- Vous avez ou pourriez avoir un cancer du sein;
- Vous avez un cancer de l'utérus ou un cancer qui est hormono-sensible;
- Vous présentez des saignements vaginaux inhabituels sans raison connue;
- Vous avez ou avez eu des migraines avec ou sans aura (éclairs de lumière, angles morts et autres changements de vision);
- Vous souffrez ou avez souffert d'inflammation du pancréas (pancréatite) et de taux élevés de gras dans votre sang (triglycérides);
- Vous êtes enceinte ou croyez que vous pourriez être enceinte;
- Vous souffrez d'hépatite C et vous prenez une association thérapeutique ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre LINESSA, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé notamment si vous :

- avez des antécédents de dépression;
- avez ou avez des antécédents de troubles rénaux;
- avez des antécédents de troubles hépatiques;
- êtes obèse;
- avez une maladie cardiaque;
- avez subi ou subirez une chirurgie lourde;
- faites de l'hypertension;
- souffrez ou avez des antécédents familiaux de diabète;
- avez des antécédents de maladie de sein ou des antécédents familiaux de cancer du sein;
- souffrez de migraines;
- avez des antécédents familiaux de caillots de sang;
- avez des tumeurs fibroïdes utérines (tumeurs bénins de l'utérus);
- souffrez de cholestase, une condition où la production de la bile par le foie est réduite;
- souffrez de porphyrie;
- vous êtes ménopausée;
- avez une maladie inflammatoire de l'intestin, comme la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse;
- souffrez de drépanocytose. Cette maladie affecte l'hémoglobine, une molécule dans les globules rouges qui livre l'oxygène à travers le corps;

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

- êtes atteinte du syndrome hémolytique et urémique, soit une décomposition anormale des cellules sanguines qui bouche le rein;
- souffrez de lupus érythémateux systémique, une maladie du système immunitaire qui affecte plusieurs organes du corps;
- avez des antécédents de crises/d'épilepsie;
- avez été informée que vous souffrez d'une condition appelée angiœdème héréditaire ou acquise ou vous avez présenté des épisodes d'enflure dans des parties de votre corps, comme les mains, les pieds, le visage ou les voies aériennes;;
- avez des problèmes avec les valves dans votre cœur et/ou vous avez un rythme cardiaque irrégulier ou d'autres problèmes cardiaques;
- présentez des taux élevés de cholestérol;
- portez des verres de contact;
- avez des antécédents d'une maladie cutanée appelée chloasma (hyperpigmentation);
- êtes incapable de digérer le lactose ou les produits laitiers, vous suivez un régime sans lactose ou vous souffrez d'une des maladies suivantes :
    - Intolérance au galactose
    - Déficience en lactase de Lapp
    - Malabsorption du glucose-galactose

Autres mises en garde à connaître :

LINESSA pourrait ne pas être aussi efficace pour prévenir la grossesse si vous :
- oubliez des pilules,
- ne prenez pas vos pilules comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé,
- avez des problèmes gastro-intestinaux, ou
- prenez certains médicaments.

Dans un tel cas, vous devriez utiliser une autre méthode de contraception, comme les condoms (méthode de barrière). Parlez à votre professionnel de la santé qui vous informera à quel moment vous pouvez recommencer à prendre LINESSA de nouveau.

Caillots de sang dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau
Les femmes qui utilisent des contraceptifs contenant des hormones sont plus sujettes à développer des caillots sanguins. La formation de caillots de sang est l'effet secondaire grave le plus courant des pilules anticonceptionnelles. Le risque de caillots de sang est plus élevé au cours de la première année de la prise d'une contraception hormonale. Le risque est également élevé si vous recommencez à prendre une pilule anticonceptionnelle hormonale (le même produit ou un produit différent) après une interruption de 4 semaines ou plus. Des caillots peuvent se former dans de nombreuses régions du corps et ainsi entraîner une cécité ou une altération de la vision, des lésions ou la perte d'un membre, voire même la mort.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Si, pendant que vous prenez LINESSA, vous présentez un des symptômes suivants, communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé, car il s'agit de signes de caillots de sang :

- Douleur vive à la poitrine, toux avec expectoration de sang ou essoufflement soudain, symptômes pouvant témoigner de la présence d'un caillot de sang dans un poumon.
- Douleur thoracique constrictive ou sensation d'oppression, inconfort irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge ou l'estomac, sensation de satiété. Ces symptômes pourraient témoigner d'une crise cardiaque.
- Mal de tête grave soudain ou qui s'aggrave, vomissements, étourdissements ou évanouissement, ou crises, difficulté à marcher, changements de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe, symptômes pouvant témoigner d'un accident vasculaire cérébral.
- Douleur et(ou) enflure, rougeur ou peau qui semble « chaude au toucher » d'un mollet, battements de cœur irréguliers, confusion, symptômes pouvant témoigner de la présence d'un caillot de sang dans une jambe.
- Perte partielle ou totale soudaine de la vue, symptôme pouvant témoigner d'un caillot de sang dans un œil.

Cancer :

L'emploi de pilules anticonceptionnelles peut accroître le risque de développer certains cancers, dont le cancer du sein, le cancer du col de l'utérus et le cancer du foie.

Cancer du sein

Le risque de cancer du sein chez la femme augmente avec l'âge. Il augmente également s'il y a des antécédents familiaux de cancer du sein (mère ou sœur). Les autres facteurs comprennent l'obésité, le fait de n'avoir pas eu d'enfant ou mener une première grossesse à terme à un âge avancé.

Certaines femmes qui prennent une pilule anticonceptionnelle courent un risque plus élevé de présenter un cancer du sein avant la ménopause. Ces femmes pourraient avoir pris la pilule anticonceptionnelle pour une longue période de temps (plus de huit ans) ou avoir commencé tôt à prendre la pilule anticonceptionnelle.

Chez quelques femmes, la pilule anticonceptionnelle peut précipiter la croissance d'un cancer du sein qui n'a pas encore été décelé. Dépister le cancer du sein tôt peut réduire son effet sur l'espérance de vie de la femme. Les risques de cancer du sein liés à la prise de pilules anticonceptionnelles semblent faibles. Vous devriez, toutefois, subir un examen des seins par un professionnel de la santé au moins une fois par année.

Lorsque vous prenez LINESSA, vérifiez vos seins souvent. Consultez votre professionnel de la santé si vous remarquez un changement quelconque, comme :

- L'apparition de fossettes ou d'affaissements de la peau,
- Changements au niveau du mamelon, ou
- Toute masse ou grosseur que vous pouvez voir ou ressentir au toucher

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Cancer du col de l'utérus

Les femmes qui utilisent des pilules anticonceptionnelles pourraient être plus à risque de développer un cancer du col de l'utérus. Toutefois, une telle situation pourrait être causée par autre chose, dont l'infection par le virus du papillome humain (VPH). Le VPH est un facteur de risque important en ce qui concerne le cancer du col de l'utérus; toutefois, il est possible que les pilules anticonceptionnelles puissent également causer de tels cancers.

Cancer du foie

Le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) et les tumeurs hépatiques peuvent avoir un lien avec les pilules anticonceptionnelles. Plus on utilise ces pilules sur une longue période de temps, plus le risque de cancer du foie augmente. Par contre, les tumeurs hépatiques sont extrêmement rares.

Communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé en cas de jaunissement de la peau ou des yeux, d'urine foncée, de nausées, de vomissements, de douleur abdominale intense ou de masse abdominale.

Affection de la vésicule biliaire

Le risque d'avoir une affection de la vésicule biliaire nécessitant une chirurgie est plus élevé chez les femmes qui utilisent les pilules anticonceptionnelles. Le risque est très élevé pendant la première année d'utilisation et augmente avec l'utilisation continue de ces pilules. Le risque peut doubler après quatre ou cinq années d'utilisation.

Saignements vaginaux

Les femmes qui prennent des pilules anticonceptionnelles, y compris LINESSA, peuvent parfois présenter des épisodes de métrorragies ou de microrragies. Il s'agit d'écoulements de sang provenant du vagin entre les règles. Ces épisodes sont plus susceptibles de survenir au cours du premier mois d'utilisation d'une pilule anticonceptionnelle. Si le saignement est important et ne s'arrête pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Lorsque vous prenez LINESSA, il est possible que vous n'ayez pas vos règles à chaque mois. Si vous ne prenez pas LINESSA selon les directives de votre professionnel de la santé, vous devriez faire un test de grossesse. De cette façon, vous exclurez le fait que le mois sans règles soit causé par une grossesse.

Si vous êtes 6 mois sans avoir de règles, communiquez avec votre professionnel de la santé. Ceci sera très important, surtout si vous remarquez des sécrétions au niveau de vos seins.

Grossesse, allaitement, fausses-couches et avortements

Utilisation pendant la grossesse

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre de pilules anticonceptionnelles. Cessez de prendre LINESSA si vous tombez enceinte. Votre professionnel de la santé pourra vous renseigner sur les risques pour le fœtus de la prise de tout médicament pendant la grossesse.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Utilisation après une grossesse, une fausse-couche ou un avortement
Votre professionnel de la santé vous dira à quel moment commencer à prendre LINESSA après un accouchement, une fausse-couche ou un avortement.

Grossesse après l'arrêt de la prise de LINESSA
Vous aurez vos menstruations quand vous cesserez de prendre LINESSA. Vous devez attendre les menstruations suivantes avant de devenir enceinte. Vous ne devez pas tomber enceinte tant que vous n'aurez pas eu à nouveau vos règles, soit dans quatre à six semaines. Ainsi, la date du début de la grossesse pourra être déterminée avec plus d'exactitude. Parlez à votre professionnel de la santé au sujet d'autres méthodes anticonceptionnelles à utiliser dans l'intervalle.

Utilisation pendant l'allaitement
Si vous allaitez, parlez à votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre LINESSA. Des effets secondaires ont été signalés chez le nourrisson, y compris coloration jaune de la peau (jaunisse) et augmentation du volume des seins. Vous devez utiliser un autre type de contrôle des naissances. Les pilules anticonceptionnelles ne peuvent être utilisées tant que l'enfant n'ait été complètement sevré.

Problèmes de peau
Un chloasma peut se développer pendant la prise de LINESSA. Il s'agit de plaques d'un brun jaunâtre qui apparaissent sur la peau, surtout du visage. Son apparition est plus probable si vous avez déjà fait du *chloasma gravidarum*, c'est-à-dire lorsque ces plaques apparaissent sur la peau du visage pendant la grossesse. C'est ce qu'on appelle communément « masque de grossesse ». Si vous êtes ou avez déjà été affectée par un chloasma, essayez de ne pas trop vous exposer au soleil pendant que vous prenez LINESSA.

Chirurgie
Informez votre professionnel de la santé si vous prévoyez une chirurgie. Vous devrez peut-être cesser de prendre LINESSA un mois avant la chirurgie et tout au long d'un alitement prolongé. Vous pourriez devoir attendre jusqu'à vos premières règles, après votre congé d'hôpital, avant de recommencer LINESSA. Parlez à votre professionnel de la santé au sujet de l'arrêt de LINESSA un mois avant la chirurgie et pendant un certain temps après la chirurgie ou pendant l'alitement.

Conduite d'un véhicule et opération de machines : Conduisez ou utilisez des machines avec prudence pendant la prise de LINESSA.

Examens et analyses
Avant de commencer LINESSA, vous devrez subir un examen et quelques analyses. Votre professionnel de la santé effectuera un examen physique. Il examinera vos seins, votre foie, vos bras et vos jambes. Il procèdera à un examen pelvien, qui comprend un frottis cervical ou test de Papanicolaou. Votre professionnel de la santé vous posera également quelques questions au sujet de vos antécédents personnels en matière de santé ainsi que ceux de vos proches parents. Il mesurera aussi votre tension artérielle et effectuera des analyses de sang.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Pendant la prise de LINESSA, vous devrez subir des examens réguliers par votre professionnel de la santé. Votre premier examen de suivi devrait être prévu environ trois mois après avoir commencé à prendre LINESSA. Par la suite, vous devriez voir votre professionnel de la santé environ une fois par année. Lors de ces visites, votre professionnel de la santé effectuera des examens physiques et internes. Il mesurera aussi votre tension artérielle et effectuera des analyses de sang.

Si vous prévoyez des analyses de laboratoire, assurez-vous de mentionner à votre professionnel de la santé que vous prenez LINESSA, car certaines pilules anticonceptionnelles peuvent affecter le résultat de certaines analyses sanguines.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec LINESSA :

- Les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, comme la primidone, la phénytoïne, les barbituriques, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, l'éthosuximide, le phénobarbital, la lamotrigine;
- Les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, comme la rifampicine, la rifabutine;
- Les médicaments utilisés pour traiter les infections à VIH, comme le ritonavir;
- Les médicaments utilisés pour traiter les infections par le virus de l'hépatite C, comme le bocéprévir, le télaprévir, l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, le dasabuvir avec ou sans la ribavirine, l'association glécaprévir/pibrentasvir, l'association sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir;
- Les alpha-II adrénorécepteurs incluant la clonidine;
- Les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme les pénicillines, les tétracyclines, le métronidazole, l'érythromycine, l'ampicilline, le cotrimoxazole, le chloramphénicol, la néomycine, la nitrofurantoïne, les sulfamides, la troléandomycine;
- Les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme la griséofulvine, le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole, la clarithromycine;
- Les médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol, comme le clofibrate;
- Les médicaments utilisés pour empêcher la formation de caillots de sang;
- Le millepertuis, une herbe médicinale utilisée pour traiter la dépression;
- Les médicaments utilisés pour traiter le diabète incluant l'insuline et les autres médicaments qui abaissent la glycémie;
- Les médicaments utilisés pour vous aider à relaxer ou dormir, comme les benzodiazépine, les barbituriques, l'hydrate de chloral, la glutéthimide, le méprobamate, la chlordiazépoxide, le lorazépam, l'oxazépam, le diazépam, les phénothiazines;
- Les médicaments utilisés pour traiter les dépressifs, comme la clomipramine;
- Les médicaments utilisés pour traiter la fièvre, la douleur ou l'inflammation, comme la phénylbutazone, l'acétaminophène, l'AAS, l'antipyrine, le mépéridine, la prednisone;
- Les médicaments utilisés pour aider à prévenir le rejet d'un organe, comme la cyclosporine;
- Les médicaments utilisés pour traiter les migraines;
- Les médicaments utilisés pour traiter les allergies;
- Les suppléments nutritifs, comme la vitamine E, la vitamine B12, l'acide folique;

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

- Un médicament utilisé pour aider à traiter les saignements appelé acide aminocaproïque;
- Les médicaments utilisés pour traiter les maladies pulmonaires comme l'asthme et la MPOC (bronchite, emphysème) incluant la théophylline;
- Les médicaments utilisés pour ralentir le rythme cardiaque, dont l'isoprotérénol;
- Les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, y compris la guanéthidine, le méthyldopa, les bêtabloquants, la réserpine, le diltiazem et le vérapamil.

Les antiacides peuvent affecter l'absorption de LINESSA par votre organisme. Si vous devez utiliser des antiacides, comme TUMS, prenez-les 2 heures avant ou 2 heures après la prise de LINESSA.

Les effets de la caféine et de l'alcool peuvent également être accrus, car les pilules anticonceptionnelles affectent la façon dont ils sont métabolisés.

Comment prendre LINESSA :

- **Lisez les présentes directives :**
  - avant de commercer à pendre LINESSA, et
  - chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

- **Vérifiez votre distributeur** pour voir s'il contient 21 ou 28 pilules :
  - LINESSA 21 (distributeur de 21 comprimés) :
    - 21 comprimés actifs (contenant des hormones) : 7 jaune pâle, 7 orange et 7 rouges. On doit prendre une pilule par jour pendant trois semaines et aucune pilule pendant une semaine;

ou

  - LINESSA 28 (distributeur de 28 comprimés) :
    - 21 comprimés actifs (contenant des hormones) : 7 jaune pâle, 7 orange et 7 rouges. On doit prendre une pilule par jour pendant trois semaines
    - 7 comprimés verts « aide-mémoire » (ne contenant pas d'hormones) : On doit prendre une pilule par jour pendant une semaine.

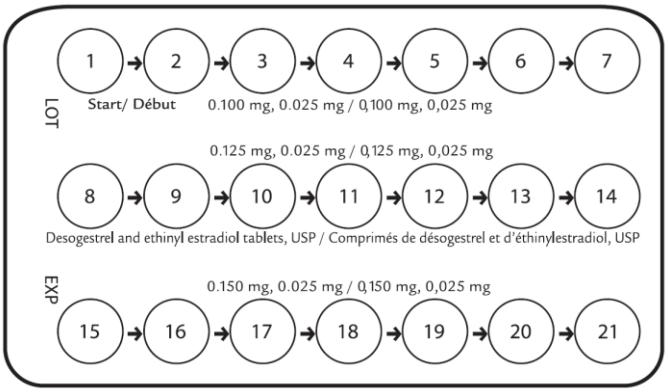
- Décidez avec votre professionnel de la santé quel est, dans votre cas, le meilleur jour pour commencer à prendre votre première pilule. Choisissez un moment qui sera facile à se rappeler (comme à l'heure d'un repas ou au coucher).

- Apposez sur la plaquette de pilules la bande étiquette qui commence par le jour de la semaine correspondant au **jour 1** ou au **dimanche** (voir les explications plus bas). Placer la bande à l'endroit où il est écrit : « Start/Début ». Le fait d'indiquer chaque jour de la semaine sur la plaquette de pilules vous rappellera de prendre votre comprimé tous les jours.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

- **Prendre LINESSA :**

A. LINESSA[MD]—Plaquette de 21 jours



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

Si vous n'avez pas utilisé de contraception hormonale au cours du dernier mois :

1. **Le premier jour de vos menstruations (saignements) est le jour 1 de votre cycle.** Votre professionnel de la santé peut vous dire de commencer à prendre LINESSA le premier jour ou le premier dimanche qui suit le début de vos menstruations. Si vos menstruations commencent un dimanche, commencez à prendre vos comprimés ce jour-là.

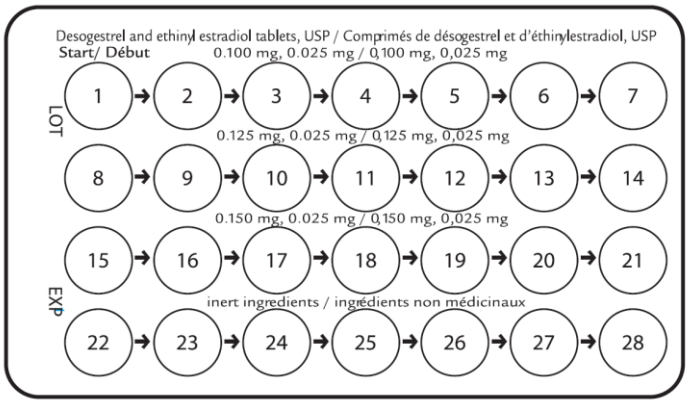
2. Prenez un comprimé à environ la même heure chaque jour pendant 21 jours. Suivez l'ordre des flèches paraissant sur le distributeur (un comprimé jaune pâle par jour pendant 7 jours, un comprimé orange par jour pendant 7 jours et un comprimé rouge par jour pendant 7 jours).

3. **Puis, NE prenez PAS de pilules pendant 7 jours.** Vous aurez probablement vos menstruations au cours des 7 jours pendant lesquels vous ne prenez pas LINESSA. Ces menstruations peuvent être plus légères et de plus courte durée que vos menstruations habituelles.

4. Commencez une nouvelle plaquette le huitième jour.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

B. LINESSA^{MD} – Plaquette de 28 jours



- Avec ce type de pilules anticonceptionnelles, vous prenez 21 pilules qui contiennent des hormones et sept pilules « aide-mémoire » qui ne contiennent pas d'hormones.

Si vous n'avez pas utilisé de contraception hormonale au cours du dernier mois :

1. **Le premier jour de vos menstruations (saignements) est le jour 1 de votre cycle.** Votre professionnel de la santé peut vous conseiller de commencer à prendre LINESSA le premier jour ou le premier dimanche qui suit le début de vos menstruations. Si vos menstruations commencent un dimanche, commencez à prendre vos comprimés ce jour-là.

2. Prenez une pilule à environ la même heure chaque jour pendant 28 jours. Suivez l'ordre des flèches paraissant sur le distributeur (un comprimé jaune pâle par jour pendant 7 jours, un comprimé orange par jour pendant 7 jours, un comprimé rouge par jour pendant 7 jours et un comprimé « aide-mémoire » vert par jour pendant 7 jours.)

3. Vous devriez avoir vos menstruations au cours des 7 derniers jours de votre distributeur (c.-à-d., pendant la prise des pilules « aide-mémoire » vertes).

4. Commencez une nouvelle plaquette le jour suivant. **NE PAS sauter de jours**.

Autres instructions pour LINESSA 21 et LINESSA 28 :

- Vous pourriez souhaiter utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. condoms et mousse ou gel spermicide) pendant les sept (7) premiers jours de votre premier cycle d'utilisation de la pilule. Ceci vous fournira une sécurité additionnelle au cas où vous auriez oublié de prendre une pilule, le temps de vous habituer à les prendre à tous les jours.

- Lorsque vous recevez un traitement médical quelconque, assurez-vous de dire à votre professionnel de la santé que vous prenez des pilules anticonceptionnelles.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

- Plusieurs femmes présentent des microrragies ou de légers saignements, ou peuvent avoir la nausée (« mal au cœur ») pendant les trois premiers mois de prise de pilules anticonceptionnelles. Si vous ne vous sentez pas bien, ne cessez pas de prendre LINESSA. Le problème se résorbe généralement de lui-même. Si le problème persiste, parlez-en avec votre professionnel de la santé ou le personnel de votre clinique.

- NE cessez PAS de prendre LINESSA et ne sautez pas de pilules, même si vous avez mal au cœur, si vous présentez des saignements entre vos règles ou si vous n'avez pas de relations sexuelles très souvent.

- Si vous vomissez ou avez la diarrhée dans les 3 à 4 heures de la prise d'une pilule LINESSA, LINESSA pourrait ne pas fonctionner aussi bien. Utilisez une méthode auxiliaire de contraception jusqu'à ce que vous puissiez vérifier auprès de votre professionnel de la santé ou votre clinique. Voir la section « Dose oubliée » ci-dessous pour de plus amples instructions.

Si vous ne trouvez pas réponses à vos questions ici, veuillez les poser à votre professionnel de la santé ou au personnel de votre clinique.

Passer à LINESSA 21 ou LINESSA 28 :

- Parlez à votre professionnel de la santé pour savoir à quel moment commencer à prendre LINESSA.

Si vous passez d'un autre moyen contraceptif combiné (la pilule anticonceptionnelle combinée, l'anneau vaginal ou le timbre transdermique) à LINESSA :

- Passer d'une autre pilule anticonceptionnelle combinée : Commencez LINESSA le jour suivant la prise de la dernière pilule active (la dernière pilule contenant des hormones). Si ça n'est pas possible, vous devez commencer LINESSA le jour suivant votre intervalle sans comprimé ou la prise de la dernière pilule « aide-mémoire ».
- Dans le cas d'un anneau vaginal ou d'un timbre transdermique, commencez à prendre LINESSA le jour où vous le retirez. Si ça n'est pas possible, commencez LINESSA au moment auquel vous auriez dû insérer un autre anneau ou appliquer un autre timbre.

Si vous passez d'une méthode uniquement progestative (pilule microdosée, injection, implant contraceptif) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU) libérant un progestatif, à LINESSA :

- Passer de la pilule microdosée à LINESSA : Vous pouvez commencer LINESSA n'importe quel jour après la pilule microdosée.
- Passer d'un contraceptif injectable : Commencez LINESSA au jour prévu de la prochaine injection.
- Passer d'un implant contraceptif ou d'un DIU à LINESSA : Commencez le jour de leur retrait.

Dans tous ces cas, vous devriez utiliser une méthode de contraception auxiliaire, dite barrière, (comme les condoms) pendant les 7 premiers jours de la prise de LINESSA.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Si vous commencez après un avortement au premier trimestre :

- Vous pouvez commencer LINESSA sur-le-champ. Vous n'aurez pas besoin d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire.

Si vous commencez après un accouchement ou un avortement au deuxième trimestre :

- Vous devriez commencer LINESSA entre 21 et 28 jours après avoir accouché ou après un avortement survenu au deuxième trimestre.
- Si vous commencez plus tard, vous devez employer une méthode de contraception supplémentaire pendant les 7 premiers jours d'utilisation de LINESSA.
- Si vous avez déjà eu des relations sexuelles, il faut confirmer l'absence de grossesse ou attendre d'avoir ses prochaines menstruations avant de commencer LINESSA.
- Si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter, discutez avec votre professionnel de la santé.

Dose habituelle pour adultes :

- **LINESSA 21 :** Prendre 1 comprimé par jour pendant 21 jours et ne pas prendre de pilules pendant 7 jours. Commencez une nouvelle plaquette le jour suivant.
- **LINESSA 28 :** Prendre 1 comprimé par jour pendant 28 jours. Commencez une nouvelle plaquette le jour suivant.

Surdosage :

Si vous prenez trop de pilules anticonceptionnelles à la fois, vous pourriez avoir des nausées, des vomissements, une sensibilité des seins, des étourdissements, des douleurs abdominales, de la fatigue ou de la somnolence, et des saignements de retrait.

Si vous pensez vous, ou une personne que vous soignez, avez pris une trop grande quantité de LINESSA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, les urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez des pilules à tout moment, vous pourriez tomber enceinte. Les risques de grossesse sont plus importants :

- lorsque vous entamez une plaquette en retard;
- lorsque vous oubliez des pilules au début ou à la toute fin de la plaquette.

Oublier des pilules pourrait également causer des microrragies ou de légers saignements, même si vous compensez les pilules oubliées. Vous pourriez avoir de légères nausées (mal au cœur) les jours où vous prenez deux pilules pour compenser pour les pilules oubliées.

Si vous oubliez plus d'une pilule deux mois d'affilée, parlez-en à votre professionnel de la santé ou au personnel de votre clinique. Demandez-leur comment simplifier la prise de pilules ou discutez de la possibilité d'opter pour une autre méthode de contraception.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Le tableau qui suit explique ce que vous devez faire si vous oubliez de prendre une ou plusieurs pilules anticonceptionnelles. Faites correspondre le nombre de pilules oubliées et le moment où vous commencez à prendre la pilule, en fonction de votre distributeur.

<table>
<tr><th>Début le dimanche</th><th>Début le jour 1</th></tr>
<tr><td colspan="2">Oubli d’une pilule</td></tr>
<tr><td colspan="2">Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l’oubli et prenez la pilule suivante à l’heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre 2 pilules le même jour.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Oubli de 2 pilules de suite</td></tr>
<tr><td colspan="2">Deux premières semaines
1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l’oubli et deux pilules le jour suivant.
2. Prenez ensuite une pilule par jour jusqu’à ce que le distributeur soit vide.
3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l’oubli.</td></tr>
<tr><td>Troisième semaine
1. Continuez de prendre 1 pilule par jour jusqu’au dimanche.
2. Le dimanche, jetez la plaquette de façon sécuritaire et entamez-en une autre.
3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles au cours des 7 jours après l’oubli.
4. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là.

Si vous n’êtes pas menstruée 2 mois de suite, communiquez avec votre médecin ou le personnel de votre clinique.</td><td>Troisième semaine
1. Jetez la plaquette de façon sécuritaire et entamez-en une autre le jour même.
2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles au cours des 7 jours après l’oubli.
3. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là.

Si vous n’êtes pas menstruée 2 mois de suite, communiquez avec votre médecin ou le personnel de votre clinique.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Oubli de trois pilules de suite ou plus</td></tr>
<tr><td>N’importe quand au cours du cycle
1. Continuez de prendre 1 pilule par jour jusqu’au dimanche.
2. Le dimanche, jetez la plaquette de façon sécuritaire et entamez-en une autre.
3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles au cours des 7 jours après l’oubli.
4. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là.

Si vous n’êtes pas menstruée 2 mois de suite, communiquez avec votre médecin ou le personnel de votre clinique.</td><td>N’importe quand au cours du cycle
1. Jetez la plaquette de façon sécuritaire et entamez-en une autre le jour même.
2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire non hormonale si vous avez des relations sexuelles au cours des 7 jours après l’oubli.
3. Vous pourriez ne pas avoir de menstruations ce mois-là.

Si vous n’êtes pas menstruée 2 mois de suite, communiquez avec votre médecin ou le personnel de votre clinique.</td></tr>
</table>

LINESSA 28 - Plaquette de 28 jours – Si vous oubliez de prendre certaines des sept (7) pilules « aide-

Droits d’auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

mémoire » vertes pendant la quatrième semaine, jetez-les de façon sécuritaire. Continuez ensuite de prendre une pilule par jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide. Vous n'avez pas besoin de recourir à une méthode de contraception auxiliaire.

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

- Une nouvelle plaquette de pilules;
- Un autre mode de contraception (comme les condoms et la mousse ou le gel spermicide) que vous pourrez utiliser comme méthode auxiliaire dans le cas où vous auriez oublié des pilules. Vous aurez besoin d'une méthode auxiliaire si vous oubliez des pilules et dans certaines autres situations. N'hésitez pas à en parler avec votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certaine de devoir utiliser ou non une méthode de contraception auxiliaire.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LINESSA?

La liste qui suit ne comprend pas tous les effets secondaires que vous pourriez ressentir lors de la prise de LINESSA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas sur cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- migraine, graves céphalées
- acné
- éruption cutanée
- changements de coloration de la peau, bosses rouges sur la peau
- perte des cheveux ou augmentation de la croissance des cheveux
- nausée, vomissement
- douleur abdominale ou dorsale
- trouble du sommeil, comme l'insomnie
- étourdissement
- diarrhée
- infections or inflammation des voies urinaires
- crampes douloureuses lors des règles
- symptômes pseudogrippaux
- bronchite, nez congestionné ou écoulement nasal, mal de gorge, rhume
- perte de force, faiblesse, fatigue
- sensation d'inconfort physique, malaise
- toux
- fièvre
- indigestion
- gain de poids
- difficulté à porter des verres de contact
- nervosité, anxiété, sautes d'humeur

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Communiquez avec votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement**
	Uniquement si l'effet est sévère	**Dans tous les cas**	
PEU FRÉQUENT			
T**hromboembolie artérielle, infarctus du myocarde** (caillot de sang dans un artère, crise cardiaque) : douleur soudaine,			**√**

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Communiquez avec votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement**
	Uniquement si l'effet est sévère	**Dans tous les cas**	
inconfort, pression, lourdeur, sensation de serrement ou de plénitude dans l'épaule, le thorax, le bras ou sous le sternum; inconfort irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac, sensation de satiété, indigestion ou étouffement; sudation, nausée, vomissement ou étourdissement; faiblesse extrême, anxiété, ou essoufflement; battements de cœur rapides ou irréguliers, sueurs froides, brûlement d'estomac			
Changements de comportement et sautes d'humeur : agitation incluant comportement agressif ou hostilité, changements du désir sexuel ou de l'activité sexuelle, alimentation accrue (manger plus), stress	**√**		
Changements des seins (masses ou grosseurs dans les seins / cancer du sein) : douleur et tendreté, masses ou grosseurs, écoulement du mamelon		**√**	
Caillot de sang sur l'œil : soudaine perte de vision partielle ou complète ou vision double			**√**
Dépression : humeur triste persistante accompagnée de difficulté à dormir, faiblesse, manque d'énergie, fatigue		**√**	
Troubles du système reproducteur : Douleur pelvienne, relations sexuelles		**√**	

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Communiquez avec votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement**
	Uniquement si l'effet est sévère	**Dans tous les cas**	
douloureuses, ballonnement abdominal ou enflure, douleur pendant les selles; kystes qui disparaissent généralement en quelques mois, sans traitement, et qui peuvent ne présenter aucun symptôme; les kystes graves sont peu courants			
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans les veines profondes des jambes ou des bras) : enflure d'une jambe ou d'un pied, douleur ou tendreté de la jambe, difficulté à rester debout ou marcher, sensation de chaleur dans la jambe, peau de la jambe rouge ou décolorée, douleur soudaine, enflure et décoloration légèrement bleuâtre d'un membre			**√**
Hypersensibilité (réaction allergique) : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, avoir « mal au cœur » et vomir, respiration sifflante, chute de la tension artérielle			**√**
Problèmes du foie, incluant tumeurs hépatiques, jaunisse : anomalies des épreuves de la fonction hépatique, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, nausée, vomissements, douleur intense ou masse dans l'abdomen, perte d'appétit, fièvre, selles pâles			**√**

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Communiquez avec votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement**
	Uniquement si l'effet est sévère	**Dans tous les cas**	
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans le poumon) : douleur lancinante à la poitrine, toux sanglante, essoufflement soudain			√
Accident vasculaire cérébral (AVC) : mal de tête grave soudain ou qui s'aggrave, vomissements, étourdissements, évanouissements, troubles de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement du bras ou de la jambe			√
Œdème : Enflure des bras ou des jambes		√	
Changements des saignements vaginaux : saignement menstruel accru ou réduit, microrragies, règles peu fréquentes ou absence de saignements	√		
I**nfection vaginale** (inflammation du vagin ou de la zone environnante) : démangeaisons, ou écoulement vaginal inhabituel ou accru	√		

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

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

- Conserver à température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Garder dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie.
- Ne pas jeter de médicaments dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment disposer des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Pour en savoir davantage au sujet de LINESSA™:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit intégrale, rédigée pour les professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament en visitant le site web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html); ou en communiquant avec Aspen Pharmacare Canada Inc. au www.aspenpharma.ca ou au 1-844-330-1213.

Ce dépliant a été préparé par :
Aspen Pharmacare Canada Inc.
201 - 2030 Bristol Circle
Oakville, ON
L6H 0H2

Les marques de commerce sont la propriété de, ou exploitées sous licence par, le Groupe de sociétés Aspen.
Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Dernière révision : le 02 janvier 2025