MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr]MILEY 21 et [Pr]MILEY 28

Comprimés de désogestrel et d'éthinylestradiol
Comprimés contenant 0,15 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol, pour administration par voie orale

Norme maison

Contraceptif oral

Ambicare Pharmaceuticals Inc
302-1650 North
Service Road East,
Oakville, Ontario,
CANADA, L6H 7G3.

Date d'approbation initiale:
20 mars 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 284865

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE
Non applicable

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE 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 » 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5
4.1 Considérations posologiques 5
4.2 Dose recommandée et modification posologique 6
4.4 Administration 6
4.5 Dose oubliée 7

5 SURDOSAGE 9

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 9

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 10
7.1 Populations particulières 17
7.1.1 Femmes enceintes 17
7.1.2 Allaitement 18
7.1.3 Enfants 18
7.1.4 Personnes âgées 18

8 EFFETS INDÉSIRABLES 18
8.1 Aperçu des effets indésirables 18
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 20
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 22

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 23
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 23
9.4 Interactions médicament-médicament 23
9.5 Interactions médicament-aliment 29
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 29
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 29

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 30
10.1 Mode d'action 30
10.2 Pharmacodynamie 30
10.3 Pharmacocinétique 31

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 33

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 33

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE 34

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE 34

14 ESSAIS CLINIQUES 35

14.1 Essais cliniques par indication 35

14.2 Études de biodisponibilité comparatives 39

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 40

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE 47

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 48

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MILEY(comprimés de désogestrel/éthinylestradiol) est indiqué pour :

- la prévention de la grossesse

1.1 Enfants

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de MILEY n'ont pas été établies chez les femmes de moins de 18 ans.
L'utilisation de ce produit avant l'apparition des premières menstruations n'est pas indiquée.

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés ne devraient pas être utilisés en présence de l'une des conditions de santé énumérées ci-dessous. Si l'une de ces conditions devait survenir pour la première fois pendant l'administration de contraceptifs hormonaux combinés, il faut immédiatement cesser de les prendre.

- MILEY est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE »;
- Présence ou antécédents de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire);
- Antécédents ou épisodes actuels de troubles vasculaires cérébraux;
- 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;
- Utilisation concomitante avec un traitement contre le virus de l'hépatite C (VHC) associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, ou avec un produit médicinal contenant l'association glécaprévir/pibrentasvir (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**);
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes);
- Cancers, connus ou soupçonnés, influencés par les stéroïdes sexuels (p. ex., des organes génitaux ou du sein);
- Saignement vaginal anormal de cause inconnue;
- Ictère d'origine stéroïdienne ou ictère cholestatique ou antécédents d'ictère gravidique;
- Toute lésion oculaire causée par une maladie vasculaire ophtalmique, telle que perte partielle ou totale de la vue ou anomalie des champs visuels;

- Grossesse certaine ou soupçonnée;
- Épisodes ou antécédents de migraines avec aura focale;
- Antécédents ou épisodes de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie grave;
- Présence de facteurs de risque graves ou multiples de thrombose artérielle ou veineuse :
  - Hypertension grave (tension artérielle systématiquement ≥ 160/100 mmHg);
  - 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 majeure associée à un risque élevé de thromboembolie postopératoire (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**);
  - Immobilisation prolongée (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

3 ENCADRÉ « 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 de plus de 35 ans et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Pour cette raison, les contraceptifs oraux combinés, y compris MILEY, ne devraient pas être utilisés par des femmes âgées de plus de 35 ans et qui fument (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les patientes doivent être informées du fait que les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les infections transmises sexuellement (ITS), y compris le VIH/SIDA. Pour se protéger contre les MST, les patientes devraient utiliser des condoms en latex **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 avec MILEY et toutes les fois qu'un doute survient quant à l'administration. Dans le cas d'un traitement avec MILEY 28, les patientes doivent être avisées de lire la notice d'emballage et l'étiquette autocollante indiquant les jours de la semaine. Si des questions supplémentaires subsistent, les patientes devraient communiquer avec leur médecin ou le personnel de leur clinique.

Les comprimés MILEY sont offerts selon un schéma posologique de 21 jours ou de 28 jours.
Les comprimés MILEY 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 MILEY 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 Dose recommandée et modification posologique

MILEY 21 (schéma de 21 jours) : La patiente prend un comprimé blanc par jour pendant 21 jours consécutifs (trois semaines), puis aucun comprimé pendant les sept jours (une semaine) suivants.
La période ne 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).

MILEY 28 (schéma de 28 jours) : Le patient prend un comprimé blanc par jour pendant 21 jours consécutifs (trois semaines), puis un comprimé vert clair pendant les sept jours suivants (une semaine). Le patient commencera une nouvelle plaquette (les comprimés blancs) le huitième jour, après avoir pris tous les comprimés vert clair. Elle aura probablement ses règles pendant qu'elle prendra les comprimés vert clair. Avec ce régime, le patient ne doit pas passer une journée sans prendre de comprimé.

4.4 Administration

Il est recommandé de prendre MILEY 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 en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) durant les sept premiers jours de leur premier cycle d'utilisation de la pilule. Elles auront ainsi une protection supplémentaire en cas d'oubli de pilules, en attendant de s'y habituer.

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

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

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

En cas de vomissements
En cas de trouble gastro-intestinal grave, il se peut que le médicament ne soit pas complètement absorbé et une méthode de contraception auxiliaire doit être utilisée. Si des vomissements surviennent de trois à quatre heures après la prise de la pilule, respecter la marche à suivre qui est indiquée ci-dessous. 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.

Quand commencer MILEY
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 MILEY 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 MILEY 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 MILEY n'importe quel jour du cycle. Les patientes qui reçoivent des injections de progestatifs doivent commencer à prendre MILEY le jour prévu de l'injection suivante. Les patientes qui utilisent un implant contraceptif ou un DIU doivent commencer MILEY 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 MILEY

Après un avortement au premier trimestre : La patiente peut immédiatement commencer à prendre MILEY. 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 MILEY de 21 à 28 jours après un accouchement ou un avortement survenu au deuxième trimestre. Si elle commence plus tard, elle doit employer une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) pendant les sept premiers jours d'utilisation de MILEY. 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 MILEY

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

Pour les femmes qui allaitent, voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allaitement**.

4.5 Dose oubliée

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

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** 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.
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. 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.**	**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. **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 méthode auxiliaire de contraception (comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gel) qu'elle peut utiliser si elle oublie de prendre sa pilule, ainsi qu'une boîte supplémentaire, pleine.

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

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

5 SURDOSAGE

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	MILEY 21 et MILEY 28 comprimés blancs / 0,15 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol	amidon prégélatinisé, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, all-rac-alpha-tocophérol, povidone, acide stéarique, lactose monohydraté.
Orale	MILEY 28 comprimés vert clair (placebo)	aluminium lake jaune, bleu brillante, chloride de sodium, dioxyde de titanium, lactose, lécithine (soya), macrogol, microcristalline cellulose, polyvinyle alcool, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, sulfate de sodium, talc, et tartrazine.

Emballage
MILEY 21 : Plaquettes thermoformées Alu-PVC contenant chacune 1X21 comprimés blancs.
La bande est une plaquette en polychlorure de vinyle (PVC)/aluminium composée de PVC doublé d'une feuille d'aluminium avec un revêtement thermoscellable. Chaque blister est emballé dans un sachet scellé en aluminium laminé. Le sachet est emballé dans un carton imprimé, accompagné de la notice d'information sur les médicaments destinés aux patients.

MILEY 28 : Plaquette thermoformée en Alu-PVC contenant 21 comprimés blancs et 7 comprimés placebo vert clair.
La bande est une plaquette en polychlorure de vinyle (PVC)/aluminium composée de PVC doublé d'une feuille d'aluminium avec un revêtement thermoscellable. Chaque blister est emballé dans un sachet scellé en aluminium laminé. Le sachet est emballé dans un carton imprimé, accompagné de la notice d'information sur les médicaments destinés aux patients.

Les comprimés sont ronds, biconvexes. Les comprimés blancs portent le logo D d'un côté et aucune inscription sur l'autre côté. Les comprimés verts clair portent aucune inscription sur les deux côtés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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 péri-opératoires.**
- **C. Troubles visuels, partiels ou complets.**
- **D. Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques.**
- **E. Céphalée intense d'origine inconnue ou aggravation d'une céphalée migraineuse.**
- **F. Augmentation du nombre de crises d'épilepsie.**

Tout au long de cette section, le terme général « contraceptifs hormonaux combinés » est utilisé quand des données existent pour les contraceptifs oraux et non oraux. Le terme « contraceptifs oraux combinés » (COC) est utilisé quand des données n'existent que pour les contraceptifs oraux.

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

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

On a signalé que les troubles suivants pouvaient survenir ou s'aggraver tant pendant la grossesse que pendant la prise d'un COC, bien qu'un lien direct avec les COC n'ait pas été nettement établi : ictère et/ou prurit associé à une cholestase, formation de calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, *herpes gestationis* et baisse de l'acuité auditive liée à l'otospongiose, angiœdème héréditaire.

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

Cancérogenèse 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'auto-examen des seins. Elles devraient prévenir leur médecin dès qu'elles détectent une masse quelconque. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé, car si un cancer du sein apparaît, la prise de médicaments contenant des œstrogènes peut provoquer une progression rapide de celui-ci.

Cancer du col de l'utérus

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

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

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

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

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

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

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

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

Effets sur les lipides et autres effets métaboliques
Chez une petite proportion des femmes, les contraceptifs oraux entraînent des modifications indésirables des taux de lipides. Les femmes qui présentent une dyslipidémie non maîtrisée doivent utiliser une méthode de contraception différente (voir aussi **2 CONTRE-INDICATIONS**). La hausse des taux plasmatiques de triglycérides peut entraîner une pancréatite et d'autres complications.

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

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

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

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

Des études épidémiologiques ont démontré que l'incidence de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux combinés à faible teneur en œstrogène (< 50 mcg 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 d'un à cinq cas pour 10 000 femmes-années chez les femmes qui ne prennent pas de contraceptifs hormonaux combinés.

La prise de contraceptifs hormonaux combinés accroît le risque de TEV, comparativement à la non-utilisation. L'augmentation du risque de TEV est maximale au cours de la première année d'utilisation. Le risque augmenté de TEV associé à la prise de contraceptifs hormonaux combinés est inférieur au risque de TEV associé à la grossesse, qui est évalué à 5 à 20 cas pour 10 000 femmes-années ou associé au post-partum, qui est estimé à 40 à 65 cas pour 10 000 femmes-années. Le risque est également augmenté suivant l'initiation de contraceptifs hormonaux combinés ou suivant la reprise des mêmes ou de différents contraceptifs hormonaux combinés après une interruption de quatre semaines ou plus. La TEV est mortelle dans 1 à 2 % des cas.

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

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

Les symptômes des événements thrombotiques/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), un essoufflement soudain, un début soudain d'une toux, tout mal de tête inhabituel intense prolongé, une perte soudaine partielle ou totale 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, abdomen « aigu ».

Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse

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

- des antécédents personnels
- des antécédents familiaux (comme un membre de la famille directe ayant présenté une TEV à un âge relativement précoce). Dans les cas où une prédisposition héréditaire ou acquise à la TEV est soupçonnée chez une femme, il faut l'adresser à un spécialiste avant de lui prescrire des contraceptifs hormonaux combinés.
- obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m^2)
- lupus érythémateux disséminé

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

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

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

Autres facteurs de risque de thromboembolie artérielle

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

- augmentation en âge
- tabagisme (le risque augmente davantage chez les gros fumeurs qui avancent en âge, surtout chez les femmes de plus de 35 ans)
- dyslipoprotéinémies
- obésité (indice de masse corporelle > 30 kg/m^2)
- hypertension
- migraine
- cardiopathie valvulaire
- fibrillation auriculaire

- antécédents familiaux (p. ex., une thrombose artérielle chez un membre de la famille à un âge relativement précoce). Dans les cas où une prédisposition héréditaire est soupçonnée chez une femme, il faut l'adresser à un spécialiste avant de lui prescrire des contraceptifs hormonaux combinés.

Hépatique/biliaire/pancréatique

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

Ictère

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

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

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

Affection de la vésicule biliaire

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

Nodules hépatiques

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

Hépatite C

Au cours d'études cliniques portant sur certains traitements d'association contre le VHC, des élévations du taux d'ALAT ont été rapportées chez des femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol. C'est le cas, par exemple, du traitement contre le VHC associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir (avec ou sans dasabuvir), pour lequel une hausse du taux d'ALAT de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée plus fréquemment (différence significative) chez les femmes prenant des médicaments à base d'éthinylestradiol tels que les CHC. De plus, parmi les patients traités avec l'association glécaprévir/pibrentasvir, une hausse du taux d'ALAT a été rapportée chez des femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les CHC. L'utilisation de MILEY doit être interrompue avant d'entreprendre un traitement avec l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, avec ou sans dasabuvir, ou avec un produit médicinal

contenant l'association glécaprévir/pibrentasvir (voir **2 CONTRE-INDICATIONS** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Les patientes peuvent recommencer à utiliser MILEY environ deux semaines après la fin du traitement d'association contre le VHC.

Immunitaire

Angiœdème

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber des symptômes d'angiœdème héréditaire et acquis.

Neurologique

Migraine et céphalée

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

Ophtalmologique

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

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.

Psychiatrique

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

Rénal

Rétention hydrique

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

Santé reproductive : Potentiel des femmes

Fertilité

Après l'arrêt de la contraception orale, la conception devrait être différée au moins jusqu'à ce qu'un cycle menstruel 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 menstruel irrégulier pourraient continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après l'interruption du traitement à base d'œstro-progestatifs.

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

Réduction de l'efficacité
L'efficacité de MILEY peut être réduite si la femme oublie de prendre des comprimés, présente des troubles gastro-intestinaux ou prend d'autres médicaments qui réduisent les concentrations plasmatiques de l'éthinylestradiol ou de l'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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

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

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 avec MILEY, elle doit cesser de le prendre. Toutefois, s'il y a conception au cours de l'utilisation des contraceptifs oraux, il n'y a pas de données concluantes indiquant que les œstrogènes et les progestatifs contenus dans les contraceptifs oraux affecteront le développement du fœtus.

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. Certaines études publiées ont révélé que, durant l'allaitement, 0,1 % de la dose maternelle quotidienne de lévonorgestrel et 0,02 % de la dose maternelle quotidienne d'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

L'innocuité et l'efficacité de MILEY n'ont pas été établies chez les femmes de moins de 18 ans. L'utilisation de

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

7.1.4 Personnes âgées

MILEY n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

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

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

- aménorrhée pendant et après le traitement
- angiœdème (les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber des symptômes d'angiœdème héréditaire et acquis)[a]
- augmentation de la taille des léiomyomes utérins
- candidose vaginale

- cataractes
- céphalées
- chloasma ou mélasma qui peut persister
- chorée
- chorée de Sydenham[a]
- chute des cheveux
- colite ulcéreuse
- diarrhée
- diminution de la tolérance aux glucides
- diminution possible de la lactation si le contraceptif hormonal est donné immédiatement post-partum
- douleurs abdominales
- dysménorrhée
- éruption cutanée (allergique)
- éruption hémorragique
- érythème noueux
- érythème polymorphe
- état dépressif
- étourdissements
- formation de calculs biliaires[a]
- *herpes gestationis*[a]
- hirsutisme
- hyperplasie endocervicale
- hypersensibilité
- hypertension[a]
- hypertriglycéridémie (augmentation du risque de pancréatite chez les utilisatrices de COC)
- ictère cholestatique
- ictère lié à une cholestase[a]
- infertilité temporaire à l'arrêt du traitement
- insuffisance rénale
- intolérance aux verres de contact
- lupus érythémateux disséminé[a]
- maladie de Crohn
- microrragies
- migraine
- 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
- modification du flux menstruel
- modifications de la libido
- modifications mammaires (sensibilité, augmentation du volume des seins, sécrétion)
- nervosité

- névrite optique
- œdème
- pancréatite
- perte de l'audition liée à l'otospongiose[a]
- pertes vaginales
- phénomène de Raynaud
- porphyrie
- prise ou perte de poids
- prurit lié à une cholestase[a]
- rhinite
- saignements intermenstruels
- symptômes gastro-intestinaux (tels que crampes abdominales et ballonnement)
- syndrome évoquant une cystite
- syndrome hémolytique et urémique
- syndrome prémenstruel
- thrombose rétinienne
- troubles auditifs
- troubles de la fonction hépatique
- urticaire
- vaginite

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Parmi les 1 195 sujets, 86 % ont signalé un ou plusieurs effets indésirables. Selon les investigateurs, la plupart de ces effets (64 %) n'étaient pas attribuables à l'utilisation de MILEY. Environ 12 % de la population totale des participantes ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable.

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

CATÉGORIE D'EI CLINIQUES	NOUVELLES UTILISATRICES n (%)[a]		CHANGEMENT DE CONTRACEPTIF n (%)		TOTAL n (%)	
Total des patientes ayant participé	549	(100,0)	645	(100,0)	1 194[b]	(100,0)
Patientes ayant présenté un EI clinique	458	(83,4)	569	(88,2)	1 027	(86,0)
Patientes ayant présenté un EI clinique grave	20	(3,6)	18	(2,7)	38	(3,1)
Participantes ayant présenté un EI clinique contribuant à l'abandon du traitement[c]	76	(13,8)	70	(10,9)	146	(12,2)

Patientes ayant présenté un EI clinique raisonnablement, possiblement, probablement ou certainement lié au traitement	197	(35,8)	236	(36,5)	433	(36,2)

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

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

[c] En tout, 145 participantes ont évoqué un EI clinique comme principale raison justifiant leur abandon du traitement.

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

Des examens ophtalmologiques détaillés, y compris l'utilisation de la lampe à fente, ont été effectués chez un sous-groupe de 28 femmes en bonne santé, avant l'étude et après 12 cycles. Aucune baisse d'acuité visuelle n'a été signalée. Un examen ophtalmologique complet n'a pas permis de lier quelque changement que ce soit à l'utilisation de MILEY.

Tableau 3 – PRÉVALENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS[a] AU COURS DES CYCLES INCIDENCE AU COURS D'UNE ÉTUDE CLINIQUE; N = 1 195 AU TOTAL (%)

– Appareil ou système –	Cycle						
	1	2	3		12	18	21
	Nombre de patientes par cycle						
Effet indésirable	1 095	1 064	1 001	863	465	115	30
– Organisme entier –							
Douleurs abdominales	115 (10,5)	71 (6,7)	58 (5,8)	42 (4,9)	20 (4,3)	4 (3,5)	1 (3,3)
Asthénie	27 (2,5)	18 (1,7)	11 (1,1)	11 (1,3)	2 (0,4)	1 (0,9)	1 (3,3)
Malaise	26 (2,4)	13 (1,2)	10 (1,0)	6 (0,7)	4 (0,9)	2 (1,7)	0 (0,0)
– Affections gastro-intestinales –							
Diarrhée	40 (3,6)	29 (2,7)	23 (2,3)	26 (3,0)	3 (0,6)	2 (1,7)	0 (0,0)
Dyspepsie	13 (1,2)	12 (1,1)	9 (0,9)	10 (1,2)	5 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
– Appareil ou système –	Cycle						
	1	2	3		12	18	21
	Nombre de patientes par cycle						
Effet indésirable	1 095	1 064	1 001	863	465	115	30
Nausées	99 (9,0)	66 (6,2)	55 (5,5)	26 (3,0)	8 (1,7)	3 (2,6)	0 (0,0)
Vomissements	25 (2,3)	22 (2,1)	21 (2,1)	16 (1,8)	4 (0,9)	0 (0,0)	1 (3,3)
– Affections musculosquelettiques –							
Douleurs dorsales	78 (7,1)	47 (4,4)	30 (3,0)	27 (3,1)	14 (3,0)	3 (2,6)	1 (3,3)
– Affections du système nerveux/ psychiatriques –							
Dépression	25 (2,3)	20 (1,9)	18 (1,8)	10 (1,2)	4 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Étourdissements	18 (1,6)	16 (1,5)	8 (0,8)	18 (2,1)	3 (0,6)	1 (0,9)	0 (0,0)
Céphalées	389 (35,5)	286 (26,9)	220 (22,0)	191 (22,1)	87 (18,7)	19 (16,5)	5 (16,7)

Migraine	21 (1,9)	23 (2,2)	13 (1,3)	11 (1,3)	3 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
– Affections respiratoires –							
Rhinite allergique	9 (0,8)	11 (1,0)	13 (1,3)	9 (1,0)	12 (2,6)	1 (0,9)	0 (0,0)
Toux	26 (2,4)	17 (1,6)	17 (1,7)	16 (1,8)	5 (1,1)	2 (1,7)	0 (0,0)
Grippe	25 (2,3)	27 (2,5)	11 (1,1)	11 (1,3)	4 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Pharyngite	65 (5,9)	45 (4,2)	42 (4,2)	27 (3,1)	11 (2,4)	5 (4,4)	0 (0,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	93 (8,5)	86 (8,1)	63 (6,3)	52 (6,0)	20 (4,3)	7 (6,1)	1 (3,3)
– Affections génito-urinaires –							
Douleur aux seins	75 (6,8)	55 (5,2)	51 (5,1)	15 (1,7)	4 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Dysménorrhée	323 (29,5)	155 (14,6)	121 (12,1)	88 (10,2)	49 (10,5)	8 (7,0)	5 (16,7)
Candidose vaginale	11 (1,0)	12 (1,1)	7 (0,7)	14 (1,6)	9 (1,9)	3 (2,6)	0 (0,0)
Cystite	9 (0,8)	11 (1,0)	7 (0,7)	5 (0,6)	4 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)

[a] Effets indésirables signalés chez plus de 5 % des patientes.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables les plus graves liés à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés sont indiqués à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. D'autres effets indésirables ayant été signalés chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés, mais pour lesquels l'association avec le produit n'a été ni confirmée ni réfutée sont[1] :

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

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

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

La prise concomitante d'un contraceptif oral et d'autres produits médicinaux peut entraîner des saignements intermenstruels ou modifier l'effet de l'un ou l'autre des médicaments (voir le tableau 1 et le tableau 2). Une réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux est plus susceptible de se produire avec les préparations à faible teneur hormonale. Il est important de vérifier tous les médicaments, délivrés sur ordonnance ou non, que prend une patiente avant de lui prescrire des contraceptifs oraux.

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

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 5 – Médicaments 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	Rifabutine(*) Rifampicine(*)	Augmentation du métabolisme des progestatifs. Accélération présumée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode. Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à MILEY pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Prise en charge proposée
			contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
	Chloramphénicol Néomycine Nitrofurantoïne	Sulfamides Induction des enzymes microsomales hépatiques. Également, trouble de la circulation entérohépatique.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à MILEY pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux, ce qui accroît le risque d'ictère cholostatique.	
Anticonvulsivants	Carbamazépine(*) Felbamate(*) Lamotrigine Oxcarbazépine(*) Phénobarbital Phénytoïne(*) Primidone(*) Topiramate(*)	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Accélération du métabolisme des œstrogènes et intensification de la fixation du progestatif et de l'éthinylestradiol à la protéine de liaison des stéroïdes sexuels (SHBG).	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à MILEY pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
Antifongiques	Griséofulvine(*)	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode. Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à MILEY pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Prise en charge proposée
			médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Réduction des taux sériques élevés de triglycérides et de cholestérol, ce qui réduit l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs de la protéase du VHC Inhibiteurs de la protéase du VIH Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Bocéprévir Télaprévir Nelfinavir(*) Ritonavir(*) Névirapine Éfavirenz(*)	Les traitements d'association contre le VHC et le VIH peuvent modifier la clairance des hormones sexuelles et entraîner une diminution, une augmentation ou aucun changement des concentrations plasmatiques de l'œstrogène ou du progestatif contenu dans le produit.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à MILEY pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Glutéthimide(*) Méprobamate(*)	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à MILEY pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.

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

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

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

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Prise en charge proposée
Alcool		Augmentation possible des concentrations d'éthanol ou d'acétaldéhyde.	À prendre avec modération.
Agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-2	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation et réduisent l'efficacité des anticoagulants. Les contraceptifs oraux peuvent toutefois potentialiser l'action des	Utiliser une autre méthode.

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Prise en charge proposée
		anticoagulants chez certaines patientes.	
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.
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.
	Bêta-bloquants	Augmentation de l'effet du médicament (réduction du métabolisme).	Adapter au besoin la dose du médicament. Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Augmentation du métabolisme et de la clairance rénale.	Il se peut qu'on doive augmenter la dose du médicament.
	Antipyridine	Troubles du métabolisme.	Réduire la dose du médicament.
	AAS	Les effets de l'AAS peuvent être réduits par la prise à court terme d'un contraceptif oral.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'AAS en cas de traitement prolongé par l'AAS.
Acide aminocaproïque		En théorie, une hypercoagulabilité peut survenir parce que les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter la prise concomitante.
Bêta-mimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Adapter au besoin la dose du médicament. La suspension de la prise du médicament peut entraîner une activité excessive du médicament.
Caféine		Les effets de la caféine peuvent être potentialisés, car les contraceptifs oraux peuvent altérer le métabolisme hépatique de la caféine.	À prendre avec modération.

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Prise en charge proposée
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 l'hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourrait être nécessaire de diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		Il a été signalé que les contraceptifs oraux pouvaient altérer le métabolisme des folates.	La patiente pourrait nécessiter un apport alimentaire additionnel ou prendre un supplément.
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 Diazépam	Augmentation de l'effet (augmentation du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Réduction de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les concentrations de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (possiblement d'autres)	Augmentation des effets indésirables (p. ex., dépression).	Utiliser avec prudence.
Vitamine B_{12}		On a signalé que les contraceptifs oraux pouvaient réduire les concentrations sériques de vitamine B_{12}.	La patiente pourrait nécessiter un apport supplémentaire ou prendre un supplément.

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

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment
Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 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. Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à MILEY pendant l'administration du produit à base de plantes médicinales et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée, utiliser une autre méthode contraceptive.

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

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

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

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

Lipoprotéines
On peut observer de petites modifications de la fraction lipoprotéique du cholestérol; 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.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

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

Le désogestrel, composant progestatif de MILEY, a une faible activité androgénique en lien avec son activité progestogénique et il peut augmenter le rapport HDL/LDL et le rapport apolipoprotéine A-1/B sans modifier le taux de HDL2. Comme pour les autres contraceptifs oraux, ces changements du profil lipidique peuvent être associés à une augmentation destriglycérides.

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

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

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

* Les affinités ont été établies à 4NC, 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 le 3-k-désogestrel et le 3-k-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 du 3-k-désogestrel et du 3-k-5α-H- désogestrel est d'environ 1/10 de celle de la 5α-dihydrotestostérone, suggérant une faible activité androgénique. L'affinité du 3-k-désogestrel pour les récepteurs androgéniques dans les cellules MCF-7 intactes, était également significativement inférieure à celle des autres progestogènes.

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

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

10.3 Pharmacocinétique

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

Les principaux métabolites, en phase I, sont le 3α-OH-désogestrel, le 3ß-OH-désogestrel et le 3α-OH,5α-OH-désogestrel. Ces produits de dégradation sont en partie conjugués en métabolites polaires (métabolisme de phase II), surtout des sulfates et des glucuronides. Au bout de 24 heures, environ 48 % du 3-K-DSG est retrouvé non modifié dans les urines.

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

L'EE est sujet à une importante conjugaison présystémique (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-métoxy-éthinylestradiol. Les composés conjugués (sulfates et glucuronides) de l'EE et des métabolites de phase I, excrétés dans la bile, peuvent passer ensuite dans la circulation entérohépatique.

Absorption
Le désogestrel (DSG) est rapidement et presque totalement absorbé, puis converti en étonogestrel (ENG), son métabolite biologiquement actif. À la suite d'une administration par voie orale, la biodisponibilité relative du désogestrel, comparativement à la solution, telle que mesurée selon les taux sériques d'étonogestrel, est d'environ 100 %. L'éthinylestradiol est absorbé rapidement et presque complètement. Lorsque les produits à teneur plus faible et plus forte en désogestrel (0,100 mg de désogestrel/0,025 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de désogestrel/0,025 mg 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 MILEY après administration par voie orale n'a pas étéévalué.

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

Métabolisme

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

Éthinylestradiol : L'éthinylestradiol subit une conjugaison présystémique importante (métabolisme de phase II). La portion qui échappe à la conjugaison au niveau de la paroi du tractus gastro-intestinal subit un métabolisme de phase I et une conjugaison dans le foie (métabolisme de phase II). Les principaux métabolites de phase I sont le 2-OH-éthinylestradiol et le 2-métoxy-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 et états pathologiques particuliers
Race
Il n'y a aucune information indiquant les effets de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de MILEY (comprimés de désogestrel/éthinylestradiol).

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

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

I. Progestogène

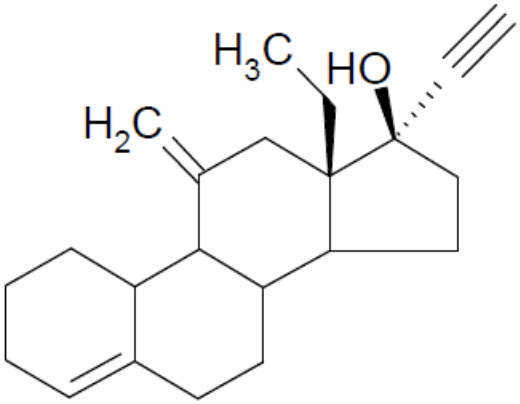
Nom propre : Désogestrel

Nom chimique : 13-Ethyl-11-methylidene-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-17-ol

Formule moléculaire : $C_{22}H_{30}O$

Masse moléculaire : 310,48

Formule de structure :



Forme physique : Poudre cristalline blanche ou presque blanche

Solubilité : Le désogestrel est pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans le méthanol, librement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène.

Point de fusion : 110 à 112 °C

II. Œstrogènes

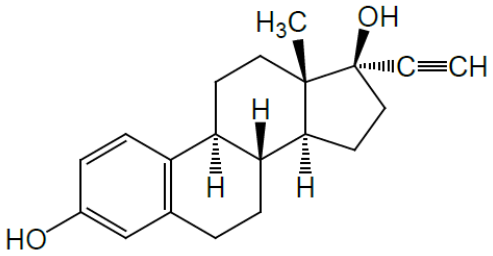
Nom propre : Éthinylestradiol

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

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

Masse moléculaire : 296,4

Formule de structure :



Forme physique : Poudre cristalline blanche ou blanc légèrement jaunâtre

Solubilité : Facilement soluble dans l'éthanol, l'alcool propylique et l'éther éthylique ; soluble dans le chloroforme et pratiquement insoluble dans l'eau

Point de fusion : 180 à 186 °C

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Prévention de la grossesse

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

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
1425	Étude multicentrique, ouverte, non comparative,	Comprimé à prise orale,	1 613	Voir note ci-dessous*	Femmes

	évaluant l'innocuité et l'efficacité (cycle débutant le Jour 1)	dose de 0,150 mg DSG + 0,030 mg EE 1 f.p.j. pendant 21 jours, suivie d'une période sans médicament de 7 jours			
012-012	Étude multicentrique, ouverte, non comparative, évaluant l'innocuité et l'efficacité (cycle débutant le dimanche)	Comprimé à prise orale, dose de 0,150 mg DSG + 0,030 mg EE, 1 f.p.j. pendant 21 jours, suivie d'une période sans médicament de 7 jours pendant 6 cycles	604	24,9 ans (18 à 35 ans)	Femmes
012-013	Étude multicentrique, ouverte, non comparative, évaluant l'innocuité et l'efficacité (seulement les utilisatrices ayant changé de contraceptif)	Comprimé à prise orale, dose de 0,150 mg DSG + 0,030 mg EE, 1 f.p.j. pendant 21 jours, suivie d'une période sans médicament de 7 jours pendant 12 cycles	397	24,9 ans (18 à 35 ans)	Femmes
012-010	Étude ouverte, non comparative, évaluant l'innocuité et l'efficacité (cycle débutant le dimanche)	Comprimé à prise orale, dose de 0,150 mg DSG + 0,030 mg EE, 1 f.p.j. pendant 21 jours, suivie d'une période sans médicament de 7 jours pendant 6 cycles	205	24,7 ans (18 à 35 ans)	Femmes
012-002	Étude multicentrique, ouverte, non comparative, évaluant l'innocuité et l'efficacité (cycle débutant le Jour 1)	Comprimé à prise orale, dose de 0,150 mg DSG + 0,030 mg EE 1 f.p.j. pendant 21 jours, suivie d'une période sans médicament de 7 jours pendant 26 cycles	1 195	23,6 ans (16 à 35 ans)	Femmes

DSG = désogestrel; EE = éthinylestradiol; f.p.j. = fois par jour

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

Une vaste expérience clinique (de plus de 125 000 cycles dans le seul cadre de rapports publiés) a permis de documenter l'efficacité de comprimés de désogestrel et d'éthinylestradiol.

Tableau 9 – NOMBRE D'ÉTUDES, NOMBRE DE PARTICIPANTES, ESTIMATION MINIMALE DE L'EXPOSITION AU MÉDICAMENT ET NOMBRE DE GROSSESSES OBSERVÉES POUR CHAQUE GROUPE

ENVERGURE DE L'ÉTUDE	NOMBRE D'ÉTUDES	NOMBRE TOTAL DE PARTICIPANTES ADMISES	EXPOSITION MINIMALE CALCULÉE AU MÉDICAMENT (n[bre] de CYCLES)[a]	NOMBRE TOTAL DE GROSSESSES OBSERVÉES
> 500	**6**	**53 773**	**106 399**	**5**
201 à 500	**8**	**2 514**	**11 380**	**2**
101 à 200	**4**	**437**	**689**	**0**
51 à 100	**9**	**704**	**2 174**	**1**
26 à 50	**27**	**970**	**1 762**	**0**
1 à 25	**80**	**1 058**	**2 804**	**0**
Total	**134**	**59 456**	**125 208**	**8**

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

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

(a) Indice de Pearl

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

N	NOMBRE DE CYCLES	INDICE DE PEARL	
		MÉTHODE	TOTAL
1 195	11 656	0,00	0,92

(b) Estimation basée sur la table de survie

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

CYCLE	PATIENTES	NOMBRE DE GROSSESSES	TAUX CUMULATIF DE GROSSESSES/100 FEMMES
3	1 037	4	0,39
6	904	4	0,82
9	734	0	0,82
12	525	1	1,00
15	307	0	1,00
18	139	0	1,00
23	9	0	1,00

(c) Maîtrise du cycle menstruel

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

Tableau 11 – INCIDENCE PAR CYCLE DES SAIGNEMENTS INTERMENSTRUELS (SIM) ET DE L'ABSENCE DE SAIGNEMENT DE RETRAIT (ASR)

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

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

Tableau 12 – INCIDENCE PAR CYCLE DE MÉTRORRAGIES ET DE MICRORRAGIES

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

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

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

(d) Métabolisme des lipides

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

Comprimés de désogestrel et d'éthinylestradiol a entraîné une augmentation du taux de HDL-C et une réduction du taux de LDL-C, sans toutefois modifier les taux de HDL2 et d'apo B. Il n'affecte donc pas de façon significative le rapport HDL2/LDL-C. Comme pour les autres contraceptifs oraux, comprimés de désogestrel et d'éthinylestradiol peut être associé à une augmentation du taux plasmatique de triglycérides.

Tableau 13 – NOMBRE D'ÉTUDES DÉMONTRANT UN EFFET PARTICULIER SUR LE MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES APRÈS 2 À 4 MOIS D'UTILISATION

		comprimés de désogestrel et d'éthinylestradiol
Cholestérol total	Aucun changement	12
	Augmentation	0
Triglycérides	Aucun changement	4
	Augmentation	5
LDL-C	Aucun changement	5
	Augmentation	0
HDL-C	Réduction	0
	Aucun changement	5
	Augmentation	7

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude comparative de biodisponibilité randomisée, à dose unique (2 x 0,15 mg/0,03 mg) et croisée dans les deux sens, portant sur [Pr]MILEY 21 comprimés, 0,15 mg/0,03 mg (Ambicare Pharmaceuticals Inc.) et [Pr]Marvelon® 21 comprimés, 0,15 mg/0,03 mg (Organon Canada Inc.), a été menée chez des sujets féminins adultes en bonne santé et à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité basées sur le métabolite actif du désogestrel (3-céto-désogestrel) et l'éthinylestradiol de 30 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans les tableaux suivants :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

3-Keto-désogestrel (2 x 0,15 mg de désogestrel /0,03 mg d'éthinylœstradiol) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètres	Test[1]	Référence[2]	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90
$AUC_{0\text{-}72h}$[3] (pg·h/mL)	38427.72 41058.15 (36.65)	40078.42 43518.73 (41.61)	95.9	88.6 – 103.8

C_{max} (pg/mL)	3571.93 3663.49 (40.29)	3430.19 3478.70 (38.37)	104.1	92.4 – 117.3
Tmax[4] (hr)	1.50 (1.00 – 3.00)	1.63 (1.00– 3.00)		

[1Pr]MILEY 21 (désogestrel et éthinylestradiol) comprimés, 0,15 mg/0,03 mg (Ambicare Pharmaceuticals Inc.)
[2Pr]Marvelon® 21 (désogestrel et éthinylestradiol) comprimés, 0,15 mg/0,03 mg (Organon Canada Inc.)
[3]n=28
[4]Exprimé en médiane (fourchette) uniquement.
En raison de la longue demi-vie d'élimination du métabolite du désogestrel, le 3-céto-désogestrel, l'AUCI et le T1/2 n'ont pas pu être calculés avec précision à partir des données obtenues dans cette étude.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Analyte Name: Éthinylœstradiol (2 x 0,15 mg de désogestrel /0,03 mg d'éthinylœstradiol) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètres	Test[1]	Référence[2]	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90
AUC_T (pg·h/mL)	1874.98 1886.93 (27.95)	1912.10 1918.62 (27.29)	98.1	93.9 – 102.4
AUC_I (pg·h/mL)	2013.75 2064.02 (31.20)	2061.19 2097.43 (29.05)	97.7	93.3 – 102.3
C_{max} (pg/mL)	180.64 181.90 (24.70)	185.65 188.26 (26.27)	97.3	93.1 – 101.7
T_{max}[3] (h)	1.50 (1.25 - 2.50)	1.50 (0.75 - 3.00)		
T½[4] (h)	21.08 (28.06)	20.45 (22.46)		

[1Pr]MILEY 21 (désogestrel et éthinylestradiol) comprimés, 0,15 mg/0,03 mg (Ambicare Pharmaceuticals Inc.)
[2Pr]Marvelon® 21 (désogestrel et éthinylestradiol) comprimés, 0,15 mg/0,03 mg (Organon Canada Inc.)
[3]Exprimé en en médiane (fourchette) uniquement.
[4]Exprimé en moyenne arithmétique (CV %) uniquement.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Études de toxicité aiguë
On a mené des études de toxicité aiguë chez des rats et des souris en utilisant des doses uniques de désogestrel seul ou de désogestrel en association avec de l'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. Pour les expériences combinant le désogestrel et l'éthinylestradiol, on a utilisé des groupes de dix mâles et de dix femelles et pour celles avec le désogestrel seul, des groupes de six mâles et de six femelles. La réaction des animaux a été observée pendant sept jours avant de procéder à des nécropsies.
Aucun animal n'est mort au cours des études effectuées par voie orale ou intrapéritonéale. Les souris et les rats qui avaient reçu le ou les produits par voie orale ont présenté de façon temporaire une activité réduite, un certain manque de coordination motrice, une consommation réduite d'aliments, ainsi que d'autres signes non spécifiques liés à la forte dose administrée. On a observé les mêmes effets chez les souris et les rats qui avaient reçu les produits par voie intrapéritonéale. L'apparition de sérites (irritations péritonéales localisées) qui a pu être associée à ces produits a été observée.

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

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

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

Le tableau suivant décrit la durée de l'étude, les espèces animales utilisées et les composés évalués.
Tableau 14 – 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
Études de toxicité avec doses multiples				
Durée	Espèce	Médicaments	Dose (mg/kg)	n

104 semaines	rat chien singe	DSG + EE DSG + EE DSG + EE	voir[a] voir[b] voir[c]	110 20 20
3 ans	chien singe	DSG + EE DSG + EE	voir[b] voir[c]	20 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
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. Le gain de poids et/ou la diminution de la consommation d'aliments étaient présents dans les deux sexes, chez les animaux qui recevaient la dose intermédiaire ou la dose la plus élevée. Une altération du temps de céphaline activée et 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 ces types d'études et ils sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Aucun changement inhabituel n'a été observé lors 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 au niveau des tissus comprenaient : la vacuolisation hépatocytaire avec, parfois des foyers d'hyperplasie hépatocellulaire surtout dans le cas des doses élevées; une augmentation de la pigmentation jaunâtre de l'épithélium tubulaire du cortex rénal liée à la dose et une augmentation des concrétions minéralisées chez les mâles ayant reçu des doses élevées; atrophie des testicules, des 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 au niveau du vagin chez les femelles ayant reçu des doses élevées; hypertrophie ou hyperplasie du cortex surrénalien avec télangiectasies sinusoïdales; hypertrophie/hyperplasie du lobe antérieur de l'hypophyse, surtout après 52 semaines chez les animaux ayant reçu des doses élevées.

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

Dans l'étude de 52 semaines chez les chiens, le désogestrel et l'éthinylestradiol ont été administrés par voie orale dans une proportion de 2,5/1 sous forme de comprimés. Dans trois cas, une mortalité liée à la dose élevée est survenue. En effet, deux femelles sont mortes et une autre a dû être euthanasiée *in extremis*. La cause de décès ou de morbidité était une péritonite consécutive à une pyométrite perforante. Les signes cliniques observés comprenaient un 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 composés. Les modifications du poids ou des caractéristiques histomorphologiques du foie et des organes sexuels primaires et secondaires ont surtout été observées chez les animaux qui recevaient les doses élevées. Tous ces changements étaient attribuables aux propriétés hormonales du médicament.

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

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

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

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

Dans le segment de 52 semaines de l'étude chez les chiens ayant reçu du désogestrel seul, les changements observés étaient comparables à ceux observés après 26 semaines; cependant, de petits nodules mammaires (5 mm ou moins) occasionnels ont été détectés chez un sujet témoin, chez un chien qui recevait une faible dose, chez un autre qui recevait une dose intermédiaire et chez quatre des chiens qui recevaient la dose élevée. Ces nodules ont 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 à l'éthinylestradiol.

Dans l'étude de deux ans chez le chien, le désogestrel et l'éthinylestradiol ont été administrés dans un rapport de 5/1. Le composé évalué a été administré à des doses 1, 10 et 25 fois supérieures à la dose normale chez l'humain pendant 21 jours, suivi d'une période d'arrêt de 7 jours. On a ainsi noté les changements suivants : suppression du cycle œstral chez les animaux recevant la dose intermédiaire ou la dose élevée, incidence accrue de développement des glandes mammaires et activité sécrétoire analogue à celle observée en phase 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. L'activité menstruelle et ovarienne était réduite chez les animaux recevant la dose élevée. L'activité sécrétoire des glandes mammaires a augmenté de façon proportionnelle à la dose chez les animaux qui recevaient la dose intermédiaire ou la dose élevée. Les autres changements hormonaux comprenaient : augmentation du fibrinogène et du temps de céphaline activée, diminution de la PPT et de la phosphatase alcaline; augmentation des taux de triglycérides et de cholestérol; diminution de l'albumine chez les singes recevant la dose intermédiaire ou la dose élevée; stimulation (dose intermédiaire et élevée) ou inhibition de l'endomètre (quelques animaux recevant la dose élevée); augmentation des acidophiles et diminution des basophiles dans l'hypophyse des animaux recevant la dose intermédiaire ou la dose élevée. Toutes ces observations correspondent aux effets des contraceptifs stéroïdiens décrits chez les singes.

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

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

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

Des études de trois ans ont été menées chez des chiens beagle et des singes Rhésus ayant reçu l'association désogestrel + éthinylestradiol. Au cours de l'étude, des singes ont été euthanasiés après un et deux ans et des chiens après deux ans. Aucune réaction tumorigénique n'a été observée. Le traitement a entraîné un développement lobulo-alvéolaire des glandes mammaires chez les chiens, avec peu de changement quant à leur activité sécrétoire; ce qui est un effet hormonal attendu. Les autres changements tissulaires, décrits dans le rapport intermédiaire 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 intermédiaire 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.

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 F0, ni sur le nombre, les caractéristiques anatomiques, le développement et la fertilité des membres de la génération suivante.

Les effets du désogestrel seul ont été examinés chez des rats Sprague Dawley et des rats CFY. On a dû effectuer une étude supplémentaire avec des rats Sprague Dawley après avoir observé une augmentation de la 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 suite à l'administration du désogestrel + d'éthinylestradiol à des doses entraînant une infertilité complète, partielle ou nulle a été menée chez les rats. L'administration quotidienne, ininterrompue, avant et pendant la gestation, de désogestrel + d'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 F1.

Des études (segment II) sur l'embryotoxicité du produit suivant le protocole classique avec une administration exclusivement lors de la gestation et de l'organogenèse ont été réalisées chez des rats et des lapins. Au total, 5 études ont été réalisées dont 3 portaient sur le désogestrel seul et 2 sur l'association désogestrel + 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 réactions indésirables chez les femelles gestantes ni d'effet décelable quant au déroulement de la gestation, à la mortalité embryonnaire ou à la morphologie fœtale.

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

Les effets du désogestrel seul, lorsqu'administré plus tard durant la grossesse, ont été évalués chez les rats. L'administration de doses pouvant atteindre 4 mg/kg/jour entre le 14^{e} et le 20^{e} 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.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

Monographie de MARVELON® 21 et MARVELON® 28 (comprimés de 0,15 mg de désogestrel/0,03 mg d'éthinylœstradiol), Numéro de contrôle de la présentation : 286308, Organon Canada Inc., 20 Novembre 2024.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

[Pr]MILEY 21 et [Pr]MILEY 28

comprimés de désogestrel et d'éthinylestradiol,

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MILEY** 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. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MILEY**

Mises en garde et précautions importantes

- La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge, en particulier chez les femmes de plus de 35 ans. Le risque augmente également en fonction du nombre de cigarettes fumées. C'est pourquoi les fumeuses de plus de 35 ans ne doivent pas utiliser MILEY
- Les contraceptifs oraux **NE CONFÈRENT AUCUNE PROTECTION** contre les infections transmises sexuellement (ITS), y compris le VIH/sida. Pour se protéger contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane ET de prendre des contraceptifs oraux.

Pourquoi MILEY est-il utilisé?
MILEY est utilisé pour prévenir la grossesse chez les femmes ayant eu leurs premières règles (ménarche).

Comment MILEY agit-il?
MILEY est un contraceptif oral (aussi appelé « pilule anticonceptionnelle »). On considère qu'il s'agit d'un contraceptif oral combiné en raison du fait qu'il contient deux hormones sexuelles féminines, le désogestrel et l'éthinylestradiol. MILEY efficace pour prévenir la grossesse lorsqu'il est utilisé conformément aux directives d'un professionnel de la santé.

Les contraceptifs hormonaux combinés comme MILEY agissent de deux façons :

- en bloquant la libération mensuelle d'un ovule par les ovaires;
- en modifiant le mucus produit par le col de l'utérus, ce qui ralentit le déplacement des spermatozoïdes dans le mucus et au niveau de l'utérus.

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

- elles sont **PRISES CONFORMÉMEMENT AUX DIRECTIVES D'UN PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**, et
- elles contiennent 20 microgrammes ou plus d'œstrogènes.

Un taux d'efficacité de 99 pour cent veut dire que si 100 femmes prenaient des pilules anticonceptionnelles pendant un an, une femme deviendrait enceinte. Le risque de grossesse est plus élevé si MILEY n'est pas pris correctement.

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

Le tableau ci-dessous présente les taux de grossesse observés pour différentes méthodes de contraception ainsi que l'absence de méthode de contraception. Le taux de grossesse correspond au nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes au cours d'une période d'un an.

Nombre de grossesses pour 100 femmes par année :

Implant sous-cutané (sous la peau)	moins de 1
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 différences constatées entre ces taux de grossesse s'expliquent par le fait que les femmes n'utilisent pas toutes leur méthode de contraception avec autant de soin ou de régularité qu'elles le devraient. Cette observation ne s'applique pas aux implants sous-cutanés ou aux DIU puisqu'ils sont mis en place sous la peau ou dans l'utérus. Si vous faites attention et que vous utilisez votre méthode de contraception régulièrement, le taux de grossesse devrait être plus faible. Certaines méthodes de contraception exigeront plus d'effort que la prise d'un seul comprimé tous les jours.

Quels sont les ingrédients dans MILEY?

Ingrédients médicinaux : désogestrel et éthinylestradiol.

Ingrédients non médicinaux :
MILEY 21 comprimés blancs contenant les actifs, contiennent les ingrédients inactifs suivants : amidon prégélatinisé, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, all-rac-alpha-tocophérol, povidone, acide stéarique, lactose monohydraté.

MILEY 28 renferme également 7 comprimés verts clair contenant les ingrédients inactifs suivants : Aluminium lake jaune, bleu brillante, chloride de sodium, dioxyde de titanium, lactose, lécithine (soya), macrogol, microcristalline cellulose, polyvinyle alcool, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, sulfate de sodium, talc, et tartrazine.

MILEY est disponible sous les formes posologiques suivantes :

MILEY 21 :
Comprimés blancs : 0,15 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol.

MILEY 28 :
Comprimés blancs : 0,15 mg de désogestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol.
Comprimés verts clair : aucun ingrédient actif.

Ne prenez pas MILEY si :

- vous êtes allergique au désogestrel ou à l'éthinylestradiol ou à l'un des ingrédients non médicinaux que renferme MILEY (voir la section **Quels sont les ingrédients dans MILEY?)**
- vous présentez ou avez déjà présenté des caillots de sang dans les jambes (thrombose veineuse profonde), les poumons (embolie pulmonaire), les yeux ou ailleurs dans le corps, ou une thrombophlébite (inflammation des veines)
- vous présentez l'un ou plusieurs des facteurs de risque suivants liés à la formation de caillots de sang :
    - hypertension sévère ou tension artérielle non maîtrisée (hypertension)
    - diabète accompagné de complications
    - troubles de la coagulation sanguine tels que :
        - mutation anormale du facteur V de Leiden
        - résistance à la protéine C activée
        - déficit en antithrombine III
        - déficit en protéine C
        - déficit en protéine S
        - hyperhomocystéinémie
        - mutation G20210A de la prothrombine
        - présence d'anticorps antiphospholipides
    - taux de cholestérol ou de triglycérides très élevé dans le sang
    - vous fumez et êtes âgée de plus de 35 ans
    - antécédents familiaux de troubles de la coagulation sanguine
    - vous avez subi ou subirez une intervention chirurgicale importante (notamment au niveau des jambes, du bassin ou du système nerveux)
    - vous ne pouvez pas rester debout ou bouger pendant de longues périodes, ou vous devez rester au lit pendant une période prolongée
- vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une crise cardiaque
- vous présentez ou avez déjà présenté une maladie coronarienne (comme de l'angine) ou un trouble qui pourrait être un signe avant-coureur d'AVC (comme un mini-AVC, un léger AVC réversible ou des douleurs à la poitrine)
- vous présentez une maladie des valvules cardiaques accompagnée de complications
- vous avez ou avez eu des épisodes de migraines avec ou sans aura focale (éclairs ou lumières, taches aveugles ou tout autre changement de la vision)
- vous êtes atteinte ou pourriez être atteinte d'un cancer du sein
- vous êtes atteinte d'un cancer de l'utérus ou d'un cancer qui est sensible aux hormones
- vous êtes atteinte d'une maladie du foie

- vous êtes infectée par le virus de l'hépatite C (VHC) et que vous prenez un traitement associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, ou toute autre association de médicaments contre l'hépatite C (comme le glécaprévir et le pibrentasvir)
- vous avez ou avez déjà eu une ou des tumeurs au foie (cancéreuses ou non)
- vous présentez ou avez déjà présenté une jaunisse, qui se caractérise par une coloration jaune du blanc des yeux ou de la peau; cette affection peut être liée à d'autres médicaments que vous preniez ou a pu survenir pendant une grossesse
- vous avez des saignements vaginaux inhabituels et inexpliqués
- vous avez perdu la vue en raison d'une maladie des vaisseaux sanguins des yeux
- vous présentez ou avez déjà présenté une inflammation du pancréas (pancréatite) et des taux élevés de gras (triglycérides) dans le sang
- vous êtes enceinte ou croyez l'être

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

- vous êtes fumeuse
- vous avez un excès de poids
- vous êtes atteinte d'hypertension
- vous avez un taux de cholestérol élevé
- vous êtes atteinte ou avez des antécédents familiaux de diabète
- vous avez des antécédents familiaux d'AVC, de crise cardiaque ou de troubles de la coagulation sanguine
- vous présentez ou avez déjà présenté des problèmes touchant le cœur ou les reins
- vous avez des antécédents de convulsions ou souffrez d'épilepsie
- vous avez des antécédents de dépression
- vous avez des antécédents de maladie du foie
- vous présentez une cholestase, soit une affection caractérisée par une diminution de la sécrétion de bile par le foie
- vous portez des verres de contact
- vous avez des fibromes utérins (tumeurs bénignes de l'utérus)
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé, soit une maladie du système immunitaire qui affecte les articulations, la peau, les reins, les cellules sanguines, le cerveau, le cœur et les poumons
- vous souffrez d'une maladie inflammatoire de l'intestin telle que la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse
- vous souffrez du syndrome hémolytique et urémique. Il s'agit d'une dégradation anormale des cellules sanguines, ce qui obstrue le rein.
- vous êtes drépanocytaire. Il s'agit d'une maladie qui affecte l'hémoglobine, une molécule dans les globules rouges qui transporte l'oxygène dans l'ensemble du corps.
- vous avez des problèmes des valvules cardiaques et/ou un rythme cardiaque irrégulier
- vous présentez un angiœdème héréditaire ou acquis, ou présentez une enflure de parties du corps comme les mains, les pieds, le visage, la langue et/ou la gorge ou les voies respiratoires, ou eu de la difficulté à avaler ou peut-être aussi à respirer; les produits à base d'œstrogènes peuvent déclencher ou aggraver des symptômes d'angiœdème héréditaire et acquis
- vous êtes atteinte de porphyrie, une maladie héréditaire qui touche un pigment du sang
- vous avez des antécédents d'une affection de la peau appelée chloasma (hyperpigmentation de la peau)

Autres mises en garde à connaître :

Caillots de sang dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau

Les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux sont plus à risque de former des caillots de sang. La formation de caillots de sang est l'effet secondaire grave le plus courant des pilules anticonceptionnelles. Le risque de formation de caillots de sang est particulièrement élevé au cours de la première année de la prise d'un contraceptif hormonal. Le risque est aussi plus élevé si elle recommence à prendre un contraceptif hormonal (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 peuvent mener à la cécité (devenir aveugle) ou affecter la vision ainsi que causer la perte d'un membre et la mort.

Contactez sans tarder votre professionnel de la santé si l'un des symptômes ci-dessous d'effets indésirables graves survient pendant que vous prenez MILEY; il s'agit de signes de caillots de sang :

- douleur vive à la poitrine
- toux avec expectoration de sang
- essoufflement soudain
- douleur constrictive ou serrement à la poitrine
- battements de cœur irréguliers
- mal de tête soudain ou qui s'aggrave
- sentiment d'être rassasiée
- vomissements
- étourdissements ou difficulté à marcher
- évanouissements ou convulsions
- anxiété ou confusion
- troubles de la vue
- troubles de la parole
- douleur et/ou enflure d'un mollet
- faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe
- douleur soudaine, enflure et coloration légèrement rougeâtre ou bleutée d'un bras ou d'une jambe
- malaise qui irradie dans le dos, la mâchoire, la gorge ou l'estomac

Des caillots de sang peuvent se former que vous utilisiez un contraceptif hormonal ou non comme méthode de contraception. Ils peuvent également survenir lorsque vous êtes enceinte. Le risque de formation de caillots de sang est plus élevé chez les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux combinés, y compris MILEY, que chez celles qui n'en utilisent pas. Ce risque n'est toutefois pas aussi élevé que durant la grossesse. Pour connaître les options qui sont offertes, consultez votre professionnel de la santé.

Cancer

Le fait d'utiliser la pilule anticonceptionnelle augmente les risques de cancers du sein, du col de l'utérus et du foie.

Cancer du sein : Le risque de cancer du sein augmente avec l'âge. Il augmente aussi en cas d'antécédents familiaux de cancer du sein, c'est-à-dire si votre mère ou votre sœur a ou en a déjà eu un. Les autres facteurs qui augmentent les risques de formation d'un cancer du sein comprennent l'obésité, le fait de n'avoir pas eu d'enfant ou une première grossesse à un âge avancé.

Si vous êtes atteinte ou avez déjà été atteinte d'un cancer du sein, n'utilisez pas de pilules anticonceptionnelles. Les hormones contenues dans ces médicaments peuvent avoir un effet sur certains types de cancer.

Certaines femmes qui prennent une pilule anticonceptionnelle risquent davantage de présenter un cancer du sein avant la ménopause. Cela peut être le cas des femmes qui prennent la pilule anticonceptionnelle depuis longtemps (plus de huit ans) ou qui ont commencé tôt à prendre la pilule anticonceptionnelle.

Chez certaines femmes, la pilule anticonceptionnelle peut accélérer la progression d'un cancer du sein existant non diagnostiqué. Quand il est diagnostiqué tôt, l'effet du cancer du sein sur l'espérance de vie de la femme peut être réduit. Les risques liés à la prise de pilules anticonceptionnelles semblent toutefois faibles; cependant, un examen des seins par votre professionnel de la santé est recommandé au moins une fois par année.

Pendant que vous prenez MILEY, faites un autoexamen de vos seins fréquemment. Consultez votre professionnel de la santé si vous remarquez un changement quelconque, tel que :

- capitonnage ou affaissement de la peau
- changements au niveau du mamelon
- toute bosse que vous pouvez voir ou sentir

Cancer du col de l'utérus : Les femmes qui prennent une pilule anticonceptionnelle risquent davantage de présenter un cancer du col de l'utérus. Toutefois, cela pourrait être attribuable à d'autres facteurs comme une infection par le virus du papillome humain (VPH), qui est un facteur de risque important de cancer du col de l'utérus. Cependant, il est tout de même possible que les pilules contraceptives orales puissent causer de tels cancers.

Cancer du foie : Le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) et les tumeurs du foie peuvent être liés à la prise de pilules anticonceptionnelles orales. Le risque de cancer du foie augmente avec la durée de prise de ces pilules. Toutefois, ces tumeurs sont extrêmement rares.

Communiquez sans tarder avec votre professionnel de la sante en cas de douleur abdominale intense ou de masse abdominale. N'utilisez pas MILEY si vous avez des antécédents de tumeurs du foie, qu'elles soient cancérigènes ou non.

Affection de la vésicule biliaire

Les femmes qui utilisent la pilule anticonceptionnelle courent un plus grand risque d'avoir une affection de la vésicule biliaire nécessitant une chirurgie. Ce risque est plus grand au cours de la première année d'utilisation et augmente avec la durée de prise de la pilule.

Saignements vaginaux

Des saignements inter menstruels ou de légers saignements vaginaux peuvent survenir chez les femmes qui utilisent la pilule anticonceptionnelle, y compris MILEY. Il s'agit de sang provenant du vagin entre les règles. Il est plus probable que ces saignements surviennent au cours des premiers mois de la prise d'une pilule anticonceptionnelle. Si les saignements sont abondants ou ne s'arrêtent pas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Il se pourrait que vous n'ayez pas vos règles tous les mois lorsque vous prenez MILEY. Si vous n'avez pas pris MILEY selon les directives de votre professionnel de la santé, vous devez utiliser un test de grossesse; vous pourrez déterminer si l'absence de vos règles est due à une grossesse.

Grossesse, allaitement, fausse-couche et avortement

Utilisation pendant la grossesse : Les femmes enceintes ne doivent pas prendre de pilules anticonceptionnelles. Si vous devenez enceinte, cessez de prendre MILEY Votre professionnel de la santé pourra vous renseigner sur les risques pour le fœtus de la prise de tout médicament pendant la grossesse.

Utilisation après une grossesse, une fausse-couche ou un avortement : Le risque de formation de caillots sanguins sera plus élevé. Vous devez demander à votre professionnel de la santé à partir de quel moment vous pourrez commencer à prendre MILEY après un accouchement, une fausse-couche ou un avortement.

Grossesse après l'arrêt de la prise de MILEY: Vous aurez vos menstruations quand vous cesserez de prendre MILEY. Vous devez attendre les menstruations suivantes avant de devenir enceinte; la date du début de la grossesse pourra être déterminée avec plus d'exactitude. Demandez à votre professionnel de la santé de vous parler des autres méthodes de contraception à utiliser dans cet intervalle de temps.

Utilisation pendant l'allaitement : Si vous allaitez, consultez votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre la pilule anticonceptionnelle. D'autres types de contraception, au lieu de la pilule anticonceptionnelle, sont recommandés jusqu'à ce que votre bébé ait été sevré. Les hormones contenues dans la pilule pourraient réduire la quantité et la qualité de votre lait maternel. Toutefois, cela pourrait ne pas se produire si vous allaitez déjà depuis un moment.

Affections de la peau

Un chloasma pourrait se produire pendant que vous utilisez MILEY. Il se présente comme des plaques jaunâtres à brunes sur la peau, particulièrement au niveau du visage. Le risque qu'il se produise est plus important si vous avez déjà eu un chloasma gravidique. Il s'agit de l'apparition de ces plaques sur la peau du visage lorsque vous êtes enceinte (ce qu'on appelle souvent un « masque de grossesse »). Si vous avez ou avez déjà eu un chloasma, évitez de trop vous exposer au soleil lorsque vous prenez MILEY

Interventions chirurgicales

Vous devez aviser votre professionnel de la santé si vous prévoyez subir une intervention chirurgicale. Vous devrez possiblement cesser de prendre MILEY quatre semaines avant votre intervention et pendant votre période de convalescence. Vous aurez possiblement à attendre deux semaines après votre intervention pour recommencer à prendre MILEY.

Examens médicaux et tests

Avant de commencer à prendre MILEY, vous devrez subir des examens et des tests médicaux qui seront réalisés par votre professionnel de la santé. Celui-ci examinera vos seins, votre foie, vos bras ainsi que vos jambes. Il réalisera un examen pelvien qui comprend aussi un test PAP. Votre professionnel de la santé vous posera également des questions sur vos antécédents médicaux personnels ainsi que sur ceux de vos proches. Il prendra également une mesure de votre tension artérielle et fera des analyses sanguines.

Pendant que vous prenez MILEY, vous devrez subir des examens régulièrement auprès de votre professionnel de la santé. Le premier examen devrait avoir lieu environ trois mois après que vous ayez commencé à prendre MILEY. Par la suite, vous devrez consulter votre professionnel de la santé chaque année. Lors de ces visites, il procèdera à des examens physiques et internes; il prendra également une mesure de votre tension artérielle et effectuera des analyses sanguines.

Si vous devez effectuer des analyses sanguines, assurez-vous d'aviser votre professionnel de la santé que vous prenez MILEY. Si vous en consultez un autre, assurez-vous également de l'aviser que vous prenez MILEY: la pilule anticonceptionnelle peut affecter certains résultats d'analyses sanguines.

MILEY pourrait être moins efficace à prévenir la grossesse si :

- vous oubliez de prendre des comprimés
- vous ne prenez pas vos comprimés conformément aux directives de votre professionnel de la santé
- vous avez des troubles gastro-intestinaux
- vous prenez certains médicaments

Si c'est le cas, vous devez utiliser une autre méthode de contraception, comme les condoms (méthode de barrière). Utilisez une autre méthode tout au long que vous prenez MILEY ou jusqu'à ce que vous commenciez une nouvelle plaquette.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Certains médicaments peuvent interagir avec les pilules anticonceptionnelles, y compris MILEY, et les empêcher de fonctionner correctement. Ces médicaments peuvent les rendre ainsi moins efficaces à prévenir la grossesse ou causer des saignements inattendus (saignements vaginaux légers ou saignements intermenstruels). La pilule anticonceptionnelle peut aussi interférer avec le mode d'action d'autres médicaments.

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

- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, y compris la primidone, la phénytoïne et les barbituriques (par exemple, le phénobarbital, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la lamotrigine, le topiramate et le felbamate)
- les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, y compris la rifampicine et la rifabutine
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection à VIH ou le SIDA, y compris le ritonavir, le nelfinavir, la névirapine et l'éfavirenz

- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C, y compris l'ombistavir, le paritaprévir, le ritonavir (en association ou non avec dasabuvir), le bocéprévir, le télaprévir ainsi que certaines associations médicamenteuses contre le virus de l'hépatite C (comme l'association glécaprévir/pibrentasvir)
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, y compris la nitrofurantoïne, l'érythromycine, la clarithromycine, le chloramphénicol, la néomycine, les sulfonamides et la troléandomycine
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, y compris la griséofulvine, le fluconazole, l'itraconazole et le kétoconazole
- les médicaments utilisés pour diminuer le taux de cholestérol, y compris le clofibrate
- les médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots de sang
- le millepertuis, un produit à base de plante utilisé pour traiter la dépression et autres affections
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, y compris la guanéthidine, le méthyldopa, les bêta-bloquants et le diltiazem
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension dans les vaisseaux sanguins entre le cœur et les poumons (hypertension pulmonaire), y compris le bosentan
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète, y compris l'insuline et les médicaments par voie orale qui abaissent le taux de sucre sanguin (glycémie)
- les médicaments utilisés pour traiter la fièvre, la douleur ou l'inflammation, y compris la prednisone, la phénylbutazone, l'acétaminophène, l'acide acétylsalicylique (AAS ou Aspirin), l'antipyridine et la mépéridine
- les médicaments utilisés pour vous aider à relaxer ou à dormir, y compris les barbituriques, le glutéthimide, le méprobamate, le chlordiazépoxide, le lorazépam, l'oxazépam, le diazépam, les phénothiazines et la réserpine
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression, y compris la clomipramine
- les médicaments utilisés pour traiter les allergies, y compris les antihistaminiques
- les médicaments utilisés pour traiter les migraines et les maux de tête
- certains suppléments nutritionnels, y compris la vitamine E , la vitamine B12 et l'acide folique
- les médicaments utilisés pour aider à prévenir le rejet d'organes, y compris la cyclosporine
- des agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-2, y compris la clonidine
- des médicaments utilisés pour aider à traiter les saignements, y compris l'acide aminocaproïque
- les médicaments utilisés pour traiter les affections des poumons dont l'asthme ou la MPOC (bronchite, emphysème), y compris les bêta-mimétiques (par exemple, l'isoprotérénol) et la théophylline

Les antiacides peuvent affecter la manière dont MILEY est absorbé par votre organisme. Si vous prenez des antiacides, comme TUMS, vous devez les prendre soit 2 heures avant ou 2 heures après avoir pris MILEY.

Les effets de la caféine et de l'alcool peuvent être accrus puisque les pilules anticonceptionnelles affectent la manière dont ces substances sont métabolisées.

Si vous prenez des médicaments ou des produits à base de plantes médicinales qui peuvent rendre MILEY moins efficace, une méthode contraceptive de barrière doit également être utilisée. Étant donné que l'effet de ces médicaments ou de ces produits sur MILEY peut durer jusqu'à 28 jours après leur arrêt, vous devez utiliser une méthode contraceptive de barrière pendant aussi longtemps que 28 jours après les avoir arrêté.

N'utilisez pas MILEY si vous avez l'hépatite C et que vous recevez un traitement avec l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir (avec ou sans dasabuvir) ou toute autre association médicamenteuse utilisée pour traiter l'hépatite C (par exemple, l'association glécaprévir/pibrentasvir). L'utilisation concomitante de MILEY et de ces médicaments peut entraîner des problèmes au foie, notamment une augmentation du taux d'ALAT, une enzyme hépatique. Vous pouvez généralement commencer à utiliser MILEY environ deux semaines après la fin du traitement d'association contre l'hépatite C, mais veuillez discuter avec votre professionnel de la santé avant de le faire.

Comment prendre MILEY:

1. **Assurez-vous de lire ces directives :**
   - avant de commencer à prendre vos comprimés, et
   - chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

2. Décidez avec votre professionnel de la santé, quel est, dans votre cas, le meilleur jour pour commencer votre première pilule anticonceptionnelle. Choisissez un moment de la journée qui sera facile à retenir.

3. **Regardez votre plaquette de pilules contraceptives :**
   - **Il y a deux types de plaquettes de pilules de MILEY**
     - **A. MILEY 21**
       Votre plaquette de contraceptifs MILEY 21 contient :
       - 21 comprimés blancs contenant des hormones
     - **B. MILEY 28**
       Votre plaquette de contraceptifs MILEY 28 contient :
       - 21 comprimés blancs contenant des hormones
       - 7 comprimés verts clair ne contenant pas d'hormones
   - Observez votre plaquette pour :
     - savoir par où commencer à prendre vos comprimés, et
     - connaître l'ordre dans lequel vous devez prendre vos comprimés (suivez les flèches).

4. **Le premier jour de vos menstruations (saignements) est le Jour 1 du cycle.** Votre professionnel de la santé peut vous conseiller de commencer à prendre un comprimé au Jour 1 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.

5. **A. MILEY 21 :**
   Prenez un comprimé blanc à peu près à la même heure chaque jour pendant 21 jours, puis ne prenez aucun comprimé pendant sept jours. Commencez une nouvelle plaquette le huitième jour. Vous aurez probablement vos menstruations au cours des sept jours pendant lesquels vous ne prenez pas de comprimés. La période où vous ne prenez pas de comprimé ne doit pas dépasser sept jours consécutifs.

B. MILEY 28 :
Prenez un comprimé à peu près à la même heure chaque jour pendant 28 jours. Commencez une nouvelle plaquette le jour suivant en **FAISANT BIEN ATTENTION DE NE PAS SAUTER DE JOURNÉES**. Vous devriez avoir vos menstruations au cours des sept derniers jours du cycle de 28 jours, au moment où vous prenez les comprimés verts clair.

6. Sélectionnez l'étiquette autocollante indiquant les jours de la semaine appropriée, soit celle qui commence par le jour de la semaine correspondant au jour 1 du cycle menstruel (si la prise des comprimés commence au Jour 1 du cycle) ou celle qui commence par dimanche (si la prise des comprimés commence le dimanche). Apposez-la sur la plaquette, au-dessus de la première rangée de comprimés. Cela peut vous aider à vous rappeler de prendre un comprimé chaque jour.

7. **Prendre MILEY:**
- Prenez MILEY tel qu'indiqué par votre professionnel de la santé.
- Prenez MILEY avec ou sans nourriture.
- Prenez votre comprimé à peu près à la même heure chaque jour. Essayez d'associer la prise de votre comprimé à une activité régulière comme un repas ou le fait d'aller au lit. Cela vous aidera à vous rappeler de prendre votre comprimé.
- Commencez à prendre MILEY soit :
    - le Jour 1 de vos menstruations; c'est ce qu'on appelle « cycle débutant le Jour 1 », ou
    - le premier dimanche suivant le début de vos menstruations; c'est ce qu'on appelle « cycle débutant le dimanche ». Si votre cycle commence le dimanche, commencez à prendre vos comprimés ce jour-là.
- Prenez MILEY 21 selon cet horaire :
    - Prenez un comprimé blanc à peu près à la même heure chaque jour pendant 21 jours.
    - Puis ne prenez aucun comprimé pendant sept jours.
    - Commencez une nouvelle plaquette le huitième jour.
    - La période où vous ne prenez pas de comprimé ne doit pas dépasser sept jours consécutifs.
- Prenez MILEY 28 selon cet horaire :
    - Prenez un comprimé blanc chaque jour pendant 21 jours consécutifs. Vous devez toujours commencer une nouvelle plaquette en commençant par les comprimés blancs. Vous devez toujours prendre les comprimés blancs en premier.
    - Puis prenez un comprimé vert clair chaque jour pendant 7 jours consécutifs.
    - Commencez la plaquette suivante la journée après votre dernier comprimé vert clair. N'attendez pas plusieurs jours entre les plaquettes.
- Assurez-vous de prendre tous les comprimés dans chaque plaquette.
- Ne sautez pas aucun comprimé même si vous avez des écoulements légers, des saignements entre les menstruations ou que vous avez des maux de cœur.
- Ne sautez pas de comprimés même si vous n'avez pas de relations sexuelles très fréquentes.
- Si vous commencer à prendre MILEY après le début de vos menstruations (début le dimanche), utilisez une méthode contraceptive de barrière supplémentaire (comme un condom) les 7 premiers jours de votre premier cycle de MILEY.

Vous remarquerez possiblement des saignements 2 à 4 jours après avoir pris le dernier comprimé blanc. Le saignement pourrait se poursuivre jusqu'à ce que vous commenciez votre prochaine plaquette; cela est normal. Si cela se produit, n'arrêtez pas de prendre MILEY. Ces symptômes disparaissent généralement d'eux-mêmes. S'ils persistent, consultez votre professionnel de la santé.

Pendant que vous prenez MILEY, il se pourrait que vous n'ayez pas de menstruations. Si vous aviez des règles régulières, et que vous n'en avez pas pour deux cycles ou plus, vous pourriez être enceinte. Si cela se produit, consultez votre professionnel de la santé.

Si vous vomissez dans les 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé blanc, **prenez un nouveau comprimé dès que possible**. Vous devez prendre un nouveau comprimé dans les 24 heures suivant l'heure habituelle de prise. Prenez votre prochain comprimé à l'heure habituelle de la prise. Si plus de 24 heures se sont écoulées entre vos deux doses, consultez la section **Dose oubliée** pour plus d'instructions.

Passage d'une autre méthode de contraception à MILEY:

- Pour tout passage d'une autre méthode de contraception à MILEY, vous devez utiliser une deuxième méthode contraceptive de barrière (comme les condoms) pendant les 7 premiers jours d'utilisation de MILEY.
- Si vous utilisiez une autre pilule anticonceptionnelle, consultez votre professionnel de la santé afin qu'il vous indique quand commencer à prendre MILEY.
- Si vous utilisiez une pilule progestative microdosée, commencez à prendre MILEY le jour suivant.
- Si vous utilisiez un implant contraceptif, commencez à prendre la pilule la journée où votre implant est retiré.
- Si vous utilisiez une méthode contraceptive par injection, commencez à utiliser MILEY le jour où vous auriez dû recevoir votre prochaine injection.

Dose habituelle

MILEY 21 : 21 comprimés blancs (hormones)
Prendre un (1) comprimé 1 fois par jour pendant 21 jours et ne pas prendre de comprimé pendant 7 jours.

MILEY 28 : 21 comprimés blancs (hormones), 7 comprimés verts clair (sans hormones) Prendre un (1) comprimé blanc 1 fois par jour. Lorsque vous avez pris tous les comprimés blancs, prendre un (1) comprimé vert clair pendant 7 jours.

Surdosage
Si vous prenez trop de pilules anticonceptionnelles en même temps, vous pourriez ressentir les symptômes suivants : nausées, vomissements, sensibilité des seins, étourdissements, douleurs abdominales, fatigue ou somnolence et saignements vaginaux.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MILEY, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre des comprimés blancs, vous pourriez devenir enceinte. Plus vous manquez de dose, plus vous courrez le risque de devenir enceinte et plus particulièrement si vous oubliez les premiers ou les derniers comprimés blancs d'une plaquette.

Le fait d'oublier de prendre des comprimés peut causer des saignements vaginaux légers, et ce, même si vous prenez les doses oubliées.

Si vous oubliez de prendre plus d'un comprimé pendant deux mois consécutifs, discutez avec votre professionnel de la santé des moyens de faciliter la prise du comprimé ou des autres moyens de contraception.

Le tableau qui suit vous indique les mesures à prendre en cas d'oubli d'une ou de plusieurs pilules anticonceptionnelles. Faites correspondre le nombre de comprimés oubliés et le moment où vous commencez à prendre le comprimé en fonction du type de plaquette que vous avez (21 ou 28 pilules). Si vous oubliez de prendre un ou plus d'un comprimé blanc et que vous n'avez pas vos règles durant ce mois, vous pourriez être enceinte. Si cela se produit, consultez votre professionnel de la santé.

Cycle débutant le dimanche	**Cycle débutant le Jour 1**
Oubli d'un comprimé	**Oubli d'un comprimé**
1. Prenez le comprimé oublié 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. 2. Continuez de prendre un comprimé chaque jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide.	1. Prenez le comprimé oublié 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. 2. Continuez de prendre un comprimé chaque jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide.
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 contraceptive de barrière auxiliaire (comme un condom) si vous avez des relations sexuelles au cours des sept jours après l'oubli.**	**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 contraceptive de barrière auxiliaire (comme un condom) 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 contraceptive de barrière (comme un condom) 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, vous pourriez être enceinte. Consultez votre professionnel de la santé immédiatement.**	**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 contraceptive de barrière auxiliaire (comme un condom) 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, vous pourriez être enceinte. Consultez votre professionnel de la santé immédiatement.**
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 contraceptive de barrière auxiliaire (comme un condom) 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, vous pourriez être enceinte. Consultez votre professionnel de la santé immédiatement.**	**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 contraceptive de barrière auxiliaire (comme un condom) 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, vous pourriez être enceinte. Consultez votre professionnel de la santé immédiatement.**

MILEY 28 : Si vous oubliez de prendre certains des sept comprimés verts clair « aide-mémoire » (sans hormones) pendant la quatrième semaine, jetez- les de façon sécuritaire. Continuez ensuite de prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide. Vous n'avez pas besoin de recourir à une méthode contraceptive de barrière auxiliaire.

Si vous n'êtes pas sûre du nombre ou de la couleur des comprimés que vous avez omis :
Consultez votre professionnel de la santé immédiatement.

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

- une méthode auxiliaire de contraception. Il s'agit de types de contraception n'utilisant pas d'hormones comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gel. Vous aurez également besoin d'une méthode auxiliaire de contraception si vous oubliez de prendre des doses ainsi que dans d'autres situations. Demandez toujours à votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûre si vous devez utiliser une méthode auxiliaire de contraception ou non.
- une plaquette additionnelle, non entamée.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MILEY. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants peuvent survenir :

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
PEU COURANT			
Thromboembolie artérielle, infarctus du myocarde (caillot de sang dans une artère, crise cardiaque) : Douleur soudaine; inconfort; pression; lourdeur; sensation de pincement ou de gonflement dans l'épaule, le bras ou sous le sternum; inconfort irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras ou l'estomac; sensation de satiété, d'indigestion ou d'étouffement; sueurs, maux de cœur, vomissements ou étourdissements; faiblesse extrême, anxiété ou souffle court; battements de cœur rapides ou irréguliers			√
Caillot de sang dans les yeux : perte partielle ou totale soudaine de la vue			√
Bosses dans les seins, tumeur dans les seins, cancer du sein			√
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans une jambe) : enflure de la jambe ou du pied, douleur ou sensibilité dans la jambe, difficulté à marcher ou à se tenir debout, sensation de chaleur dans la jambe, peau rouge ou décolorée sur la jambe, douleur soudaine, enflure et coloration bleutée d'une extrémité			√
Dépression : humeur triste persistante accompagnée de difficulté à dormir, de faiblesse, de manque d'énergie, de fatigue			√
Œdème : enflure inhabituelle des membres			√
Maladie de la vésicule biliaire : nausées, vomissements, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, particulièrement après les repas, perte d'appétit, fièvre		√	
Haute pression artérielle : douleur au niveau de la poitrine, maux de tête, troubles de la vue, saignements de nez, battements de cœur irréguliers		√	

Jaunisse : coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux accompagnée fréquemment par de la fièvre, de la fatigue, une perte de l'appétit, d'urine foncée ou de selles pâles			√
Tumeur au foie : masse abdominale ou douleur intense			√
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans les poumons) : douleur vive à la poitrine, toux avec expectoration de sang ou essoufflement soudain			√
Accident vasculaire cérébral : mal de tête grave soudain, vomissements, étourdissements ou évanouissement, troubles de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe			√
Changements dans les saignements vaginaux : augmentation ou diminution des saignements menstruels, saignement léger ou saignement entre les menstruations, règles irrégulières ou absence de saignement	√		
Infection vaginale : démangeaisons ou sécrétions vaginales inhabituelles ou accrues	√		
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactions allergiques (hypersensibilité, angiœdème) : éruption cutanée ou urticaire; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge; difficulté à respirer ou à avaler; maux de cœur et vomissements			√

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

Déclaration des effets secondaires
Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- 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 savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou en
- Téléphonant sans frais au 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 :

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

Pour en savoir davantage au sujet de MILEY:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur 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 le commanditaire, Ambicare Pharmaceuticals Inc. au 1-800-683- 9301.

Le présent dépliant a été rédigé par Ambicare Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 20 mars 2025.