

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LA PATIENTE SUR LE MÉDICAMENT

**NEXTSTELLIS**

Comprimés d'estérol monohydraté et de drospirénone

Comprimés à 15 mg d'estérol monohydraté et à 3 mg de drospirénone.

Contraceptif oral

Searchlight Pharma Inc.  
1600 Notre-Dame Ouest, bureau 312  
Montreal, QC  
H3J 1M1

Date d'approbation initiale :  
5 mars 2021

Date de révision :  
N/A

Numéro de contrôle de la présentation: 236197

## TABLE DES MATIÈRES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>                        | <b>4</b>  |
| <b>1 INDICATION.....</b>   | <b>4</b>  |
| 1.1 Enfants.....   | 4         |
| 1.2 Personnes âgées.....   | 4         |
| <b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>  | <b>5</b>  |
| 4.1 Considérations Posologiques.....   | 5         |
| 4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....                                     | 6         |
| 4.3 Administration.....  | 6         |
| 4.4 Dose oubliée.....  | 8         |
| <b>5 SURDOSAGE.....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET<br/>CONDITIONNEMENT.....</b>           | <b>10</b> |
| <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>  | <b>11</b> |
| 7.1 Populations particulières.....   | 21        |
| 7.1.1 Femmes enceintes.....  | 21        |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent.....  | 21        |
| 7.1.3 Enfants.....   | 21        |
| 7.1.4 Personnes âgées.....   | 21        |
| 7.1.5 Indice de masse corporelle (IMC).....  | 22        |
| <b>8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....</b>   | <b>22</b> |
| 8.1 Aperçu des réactions indésirables.....   | 22        |
| 8.2 Réactions indésirables au cours des essais cliniques.....                                  | 22        |
| 8.3 Réactions indésirables moins courantes identifiées lors des essais cliniques<br>(<1%)..... | 24        |
| 8.4 Réactions indésirables observées dans les essais cliniques (Enfants < 16 ans).....         | 25        |
| <b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>   | <b>25</b> |
| 9.1 Aperçu.....  | 25        |
| 9.2 Interactions médicament-médicament.....  | 26        |
| 9.3 Interactions médicament-aliment.....   | 31        |
| 9.4 Interactions médicament-herbe médicinale.....  | 31        |
| 9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....                                       | 31        |
| 9.6 Interactions médicament-mode de vie.....   | 32        |
| <b>10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>   | <b>25</b> |
| 10.1 Mode d'action.....  | 32        |
| 10.2 Pharmacodynamique.....  | 33        |
| 10.3 Pharmacocinétique.....  | 35        |
| <b>11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>  | <b>37</b> |
| <b>12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>                                      | <b>37</b> |
| <b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>  | <b>38</b> |
| <b>14 ESSAIS CLINIQUES.....</b>  | <b>39</b> |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 14.1      | Conception et démographie des études.....                      | 39        |
| 14.2      | Résultats des études.....                                      | 40        |
| <b>15</b> | <b>MICROBIOLOGIE .....</b>                                     | <b>42</b> |
| <b>16</b> | <b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>                           | <b>42</b> |
|           | <b>RENSEIGNEMENTS POUR LA PATIENTE SUR LE MÉDICAMENT .....</b> | <b>45</b> |

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

### 1 INDICATION

NEXTSTELLIS (estetrol monohydrate and drospirenone) est indiqué pour:

- La prévention de la grossesse.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 16 ans)** : L'innocuité et l'efficacité ont été évaluées chez les femmes de 16 à 50 ans. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée chez les patientes de moins de 16 ans; par conséquent, l'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. L'utilisation de ce produit avant les premières règles n'est pas indiquée.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées:** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'utilisation chez les femmes de plus de 50 ans n'est pas autorisée par Santé Canada. NEXTSTELLIS n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

NEXTSTELLIS est contre-indiqué chez les patientes qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

NEXTSTELLIS ne doit pas être utilisé dans les cas suivants:

- Épisode actuel ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques (comme une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire);
- Présence de facteurs de risques graves ou multiples de thrombose artérielle ou veineuse (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Facteurs de risques de TEV et Facteurs de risques de TEA**), tels que
  - Hypertension
  - Predisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que la mutation Leiden du facteur V et la résistance à la protéine C activée (PCA), déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, hyperhomocystéinémie, anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipines, anticoagulant lupique) et mutation G20210A de la prothrombine
  - Dyslipoprotéinémie grave
  - Diabète sucré avec atteinte vasculaire
  - Augmentation de l'âge, particulièrement au-delà de 50 ans
  - Obésité
  - Autres problèmes médicaux associés à la thromboembolie veineuse ou divers autres événements vasculaires
  - Antécédents familiaux positifs (thromboembolie artérielle chez un frère ou une sœur, ou un parent, surtout à un jeune âge, p. ex. moins de 50 ans)

- Immobilisation prolongée, chirurgie majeure, toute chirurgie des jambes ou du bassin, neurochirurgie, ou traumatisme majeur
- Tabagisme, particulièrement chez les femmes de plus de 35 ans
- Épisode actuel ou antécédents de troubles cérébrovasculaires;
- Épisode actuel ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie;
- Valvulopathie avec complications;
- Épisode actuel ou antécédents de prodrome d'une thrombose (p. ex., accident ischémique transitoire, angine de poitrine);
- Maladie hépatique active, ou épisode actuel ou antécédents de tumeur hépatique bénigne ou maligne;
- Cancer du sein confirmé ou suspecté;
- Cancer de l'endomètre ou autre néoplasie oestrogéno-dépendante confirmée ou suspectée;
- Saignements vaginaux anormaux de cause inconnue;
- Ictère stéroïdo-dépendant, ictère cholestatique, antécédents d'ictère gravidique;
- Toute lésion oculaire attribuable à une affection vasculaire ophtalmique telle que perte partielle ou totale de la vue ou altérations des champs visuels;
- Grossesse confirmée ou suspectée;
- Épisode actuel ou antécédents de migraines avec aura focale;
- Épisode actuel ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie grave;
- Insuffisance rénale;
- Dysfonction hépatique;
- Insuffisance surrénale.

### 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme accroît le risque d'événements cardiovasculaires graves associés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux. Ce risque augmente avec l'âge, en particulier au-delà de 35 ans, et avec le nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les fumeuses âgées de plus de 35 ans ne devraient pas utiliser NEXTSTELLIS (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

Les patientes doivent être avisées que les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les infections transmises sexuellement (ITS), incluant le VIH/sida. Pour une protection contre les ITS, l'utilisation de condoms en latex ou en polyuréthane **EN COMBINAISON AVEC** le contraceptif oral est recommandé.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations Posologiques

Femmes enceintes: NEXTSTELLIS ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Insuffisance hépatique: Aucune étude clinique n'a été réalisée avec NEXTSTELLIS chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique. NEXTSTELLIS est contre-indiqué chez les femmes atteintes de maladies hépatiques modérées ou graves.

Insuffisance rénale: NEXTSTELLIS n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. Puisque la drospirénone possède une action antiminéralocorticoïde, il existe un risque d'hyperkaliémie chez les patientes à risque élevé. Par conséquent, NEXTSTELLIS est contre-indiqué chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale modérée ou grave.

Médicaments concomitants: Voir la section **Interactions médicaments-médicaments**.

## **4.2 Posologie recommandée et modification posologique**

Prendre un comprimé par voie orale à la même heure chaque jour. Le taux d'échec peut augmenter lorsque les pilules sont oubliées ou prises de façon inadéquate.

Il est recommandé de prendre les comprimés NEXTSTELLIS tous les jours à peu près à la même heure, indépendamment des heures de repas, tel qu'indiqué sur l'emballage. Des autocollants portant les 7 jours de la semaine sont fournis et l'autocollant du jour de la semaine correspondant doit être collé sur la plaquette de comprimés pour indiquer quand le premier comprimé a été pris.

## **4.4 Administration**

Chaque plaquette commence par 24 comprimés actifs roses, suivis de quatre comprimés inactifs blancs. La patiente doit prendre un comprimé rose contenant des hormones chaque jour pendant 24 jours consécutifs, puis un comprimé blanc ne contenant pas d'hormones pendant 4 jours, de préférence à peu près à la même heure chaque jour. La patiente doit entamer la plaquette suivante immédiatement après avoir terminé la précédente, le même jour de la semaine que la première plaquette, sans interruption, qu'il y ait saignement de retrait ou non. Un saignement de retrait survient habituellement de 2 à 4 jours après le dernier comprimé rose, c.-à-d. lors de la prise du deuxième, troisième ou quatrième comprimé blanc, et il peut se poursuivre jusqu'à ce que la plaquette suivante soit entamée.

### **Comment débiter NEXTSTELLIS (Aucune utilisation d'un contraceptif hormonal pendant le mois précédent)**

La patiente peut commencer à utiliser NEXTSTELLIS le jour 1 de son cycle menstruel (c.-à-d. le premier jour des menstruations) ou le premier dimanche suivant le début des menstruations. NEXTSTELLIS est efficace dès le premier jour si le premier comprimé est pris au premier jour du cycle menstruel. Si le premier comprimé NEXTSTELLIS est pris plus tard que le jour 1 du cycle menstruel, une méthode contraceptive d'appoint est recommandée, telle que le condom, pendant les 7 premiers jours d'utilisation.

### **Transition d'un autre contraceptif oral combiné (COC)**

La patiente doit commencer à prendre NEXTSTELLIS le jour où elle entamerait normalement la plaquette suivante de l'autre COC.

## **Transition d'une méthode uniquement progestative (pilule minidosée, implant, injection) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU)**

La patiente peut passer à NEXTSTELLIS à tout moment en cessant de prendre la pilule minidosée et en commençant la prise de NEXTSTELLIS le jour suivant. La porteuse d'un implant ou d'un DIU peut commencer à prendre NEXTSTELLIS le même jour où l'implant ou le DIU est retiré. La patiente qui reçoit des injections d'un contraceptif peut commencer à prendre NEXTSTELLIS le jour prévu de l'injection suivante. Dans tous ces cas, on doit aviser la patiente d'utiliser une méthode contraceptive d'appoint fiable telle que le condom pendant les sept premiers jours de la prise du comprimé rose actif.

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

La patiente peut commencer à prendre NEXTSTELLIS sur-le-champ. Elle n'a ainsi pas besoin d'utiliser une méthode contraceptive d'appoint.

### **Après un accouchement ou un avortement au second trimestre**

On recommande à la patiente de commencer à prendre NEXTSTELLIS entre les jours 21 et 28 après l'accouchement ou un avortement survenu au second trimestre. Si elle commence plus tard, elle doit employer une méthode contraceptive d'appoint fiable telle qu'un condom pendant les sept premiers jours de la prise de comprimés roses actifs. Toutefois, si elle a déjà eu des relations sexuelles sans méthode de contraception, il faut confirmer qu'elle n'est pas enceinte ou lui dire d'attendre ses prochaines règles pour commencer à prendre NEXTSTELLIS. Lorsqu'on prescrit les comprimés dans la période postpartum, il faut tenir compte du risque accru de maladie thromboembolique associé au postpartum.

Pour les femmes qui allaitent, voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

### **En cas de microrragies ou de saignements intermenstruels**

Des métrorragies ou microrragies (« spotting ») peuvent survenir chez les femmes prenant des COC, en particulier pendant les 3 premiers mois d'utilisation. La patiente doit continuer le traitement tel que prescrit. Ce type de saignement est généralement transitoire et sans importance; cependant, si le saignement persiste ou se prolonge, il est conseillé de consulter un professionnel de la santé.

### **En cas d'absence de saignement de retrait**

Bien qu'une grossesse soit peu probable si NEXTSTELLIS a été pris selon les indications, en cas d'absence de saignement de retrait, la possibilité d'une grossesse ne doit pas être exclue. Si la patiente n'a pas suivi la posologie recommandée (oubli d'un ou plusieurs comprimés, ou a débuté les comprimés plus tard qu'elle le devait), la possibilité d'une grossesse doit être envisagée au moment de l'absence des règles et les mesures de diagnostic appropriées doivent être prises. Si la patiente a respecté la posologie mais n'a pas eu de règles pendant deux cycles consécutifs, il faut confirmer l'absence de grossesse. Les contraceptifs hormonaux doivent être interrompus en cas de grossesse confirmée.

### **Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux**

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (p. ex. vomissements ou diarrhée), il se peut que

les substances actives ne soient pas complètement absorbées et il faut alors envisager des méthodes contraceptives supplémentaires.

Si des vomissements surviennent dans les quatre heures suivant la prise d'un comprimé rose, il faut alors le considérer comme une dose oubliée et prendre un autre comprimé dès que possible. Il faut si possible prendre le nouveau comprimé dans les 24 heures suivant la prise habituelle. La patiente pourra ensuite prendre les comprimés suivants selon l'horaire habituel.

Si plus de 24 heures se sont écoulées depuis la prise du dernier comprimé, la directive concernant une dose oubliée s'applique (voir **Dose oubliée**). Si un changement de l'horaire habituel de la prise du comprimé n'est pas souhaité, la patiente peut prendre un ou des comprimés additionnels d'une autre plaquette.

#### 4.5 Dose oubliée

**Si la patiente est incertaine du nombre ou de la couleur des comprimés oubliés, elle doit utiliser une méthode contraceptive supplémentaire fiable, telle que le condom, si elle a des relations sexuelles, et ce jusqu'à ce qu'elle ait pris 7 comprimés roses actifs de suite (voir Dose oubliée dans la section RENSEIGNEMENTS POUR LA PATIENTE SUR LE MÉDICAMENT).**

La patiente doit être informée d'utiliser le tableau suivant si elle oublie une ou plusieurs pilules contraceptives. Elle doit faire correspondre le nombre de comprimés manqués (un comprimé, ou deux comprimés ou plus) avec le jour de début de son traitement (début le dimanche, ou autre jour que le dimanche) comme indiqué ci-dessous. Le risque de grossesse augmente avec chaque comprimé rose contenant des hormones qui a été oublié.

| Début le dimanche  | Début un autre jour que le dimanche  |
|--|--|
| <b>Oubli d'un comprimé rose actif</b>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prenez-le aussitôt que vous y pensez et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux comprimés le même jour.</li> <li>• Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'à la fin de la plaquette.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prenez-le aussitôt que vous y pensez et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux comprimés le même jour.</li> <li>• Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'à la fin de la plaquette.</li> </ul>  |
| <b>Oubli de deux comprimés roses ou plus de suite</b>  |  |
| <u>Du jour 1 au jour 17 :</u>  | <u>Du jour 1 au jour 17 :</u>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prenez le dernier comprimé oublié dès que possible puis le comprimé suivant à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux comprimés le même jour.</li> <li>• Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit terminée (un comprimé oublié ou plus resteront dans la plaquette).</li> <li>• <b>Utilisez une méthode de contraception barrière supplémentaire (telle que le condom) si vous avez des relations</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prenez le dernier comprimé oublié dès que possible puis le comprimé suivant à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux comprimés le même jour.</li> <li>• Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit terminée (un comprimé oublié ou plus resteront dans la plaquette).</li> <li>• <b>Utilisez une méthode de contraception barrière supplémentaire (telle que le condom) si vous avez des relations</b></li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
| <p><b>sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si vous avez oublié des comprimés entre le jour 1 et le jour 7 et que vous avez eu des relations sexuelles non protégées pendant les sept jours précédant le premier comprimé oublié, vous devez envisager la possibilité d'une grossesse.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><u>Du jour 18 au jour 24 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prenez le dernier comprimé oublié dès que possible puis le comprimé suivant à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux comprimés le même jour.</li> <li>• Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche suivant.</li> <li>• Le dimanche, jetez la plaquette contenant les comprimés oubliés et commencez-en une nouvelle immédiatement.</li> <li>• <b>Utilisez une méthode de contraception barrière supplémentaire (telle que le condom) jusqu'à ce que vous ayez pris sept comprimés roses de suite.</b></li> </ul> <p>Vous pourriez ne pas avoir vos règles ce mois-ci.</p> <p><b><i>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, vous devez envisager la possibilité d'une grossesse. Communiquez avec votre médecin ou une clinique.</i></b></p> | <p><b>sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si vous avez oublié des comprimés entre le jour 1 et le jour 7 et que vous avez eu des relations sexuelles non protégées pendant les sept jours précédant le premier comprimé oublié, vous devez envisager la possibilité d'une grossesse.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><u>Du jour 18 au jour 24 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prenez le dernier comprimé oublié dès que possible puis le comprimé suivant à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux comprimés le même jour.</li> <li>• Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que les comprimés roses actifs soient terminés.</li> <li>• Jetez les quatre comprimés blancs inertes et commencez une nouvelle plaquette immédiatement.</li> <li>• <b>Utilisez une méthode de contraception barrière supplémentaire (telle que le condom) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés.</b></li> </ul> <p>Vous pourriez ne pas avoir vos règles ce mois-ci.</p> <p><b><i>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, vous devez envisager la possibilité d'une grossesse. Communiquez avec votre médecin ou une clinique.</i></b></p> |
| <b>Oubli d'un comprimé blanc inactif ou plus</b>   |   |
| <p>Sautez les jours des comprimés oubliés et continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit terminée. Aucune méthode contraceptive supplémentaire n'est requise.</p>  |   |

## 5 SURDOSAGE

Selon l'expérience générale avec les contraceptifs oraux combinés, les symptômes qui peuvent survenir en association avec un surdosage sont : nausées, vomissements et saignement vaginal. Il n'existe aucun antidote et le traitement doit viser à soulager les symptômes.

Lors d'une étude de pharmacologie clinique, une des 32 participantes recevant une dose suprathérapeutique de 75 mg E4 / 15 mg DRSP pendant 10 jours a présenté une thrombose veineuse profonde dans la jambe droite. La DRSP est un analogue de la spironolactone qui

possède des propriétés antiminéralocorticoïdes. La concentration sérique de potassium et de sodium et les signes d'acidose métabolique doivent être surveillés en cas de surdosage.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés NEXTSTELLIS de 15 mg d'estérol monohydraté / 3 mg de drospirénone sont des comprimés roses, ronds, biconvexes et pelliculés, portant un logo en forme de goutte engravé sur un côté.

Les comprimés inactifs sont blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes et pelliculés, portant un logo en forme de goutte engravé sur un côté. Les 4 comprimés inactifs blancs ne renferment aucune substance active.

NEXTSTELLIS est offert en plaquettes alvéolées de 28 comprimés (24 comprimés roses contenant les principes actifs d'estérol monohydraté 15 mg/drospirénone 3 mg et 4 comprimés blancs) dans une boîte avec manchon de rangement, feuillet de renseignements et autocollants des jours de la semaine. Les comprimés sont emballés dans des plaquettes alvéolées thermoperforées en PVC-aluminium.

**Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement**

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration/composition       | Ingrédients non médicinaux   |
|-----------------------|---|--|
| Orale                 | <b>Comprimés actifs roses</b>                       |  |
|                       | 15 mg d'estérol monohydraté<br>3 mg de drospirénone | Amidon de maïs<br>Dioxyde de titane (E171)<br>Glycolate sodique d'amidon (Type A)<br>Huile de coton hydrogénée<br>Hydroxypropylcellulose<br>Hydroxypropylméthylcellulose<br>Lactose monohydraté<br>Oxyde de fer rouge (E172)<br>Povidone<br>Stéarate de magnésium (E572)<br>Talc (E553b) |

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration/composition | Ingrédients non médicinaux   |
|-----------------------|---|--|
|                       | <b>Comprimés inactifs blancs</b>              |  |
|                       | Aucun ingrédient actif                        | Amidon de maïs<br>Dioxyde de titane (E171)<br>Huile de coton hydrogénée<br>Hydroxypropylcellulose<br>Hydroxypropylméthylcellulose<br>Lactose monohydraté<br>Stéarate de magnésium (E572)<br>Talc (E553b) |

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

### Généralités

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

La prise d'un COC est associée à une hausse du risque de plusieurs troubles graves, dont infarctus du myocarde, thromboembolie, accident vasculaire cérébral (AVC), néoplasie hépatique et maladie de la vésicule biliaire; le risque de maladies graves et de décès est toutefois faible chez les femmes en bonne santé qui ne présentent pas de facteurs de risque sous-jacents. Le risque de maladies et de décès augmente considérablement en présence d'autres facteurs de risque comme l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité et le diabète. Les autres troubles médicaux qui ont été associés à des effets indésirables sur la circulation sont le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse), la drépanocytose, la valvulopathie 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 ne soit pas bien établi: porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpes gestationis et baisse de l'acuité auditive liée à l'otospongiose.

### **Cesser le traitement dès le premier signe de l'un ou l'autre des troubles suivants:**

- A. Troubles thromboemboliques ou cardiovasculaires** tels que thrombophlébite, embolie pulmonaire, troubles vasculaires cérébraux, ischémie myocardique, thrombose mésentérique, exophtalmie et thrombose rétinienne.
- B. États qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire** (p.ex. immobilisation après un accident ou alitement au cours d'une maladie de longue durée). Une méthode de contraception non hormonale doit être utilisée jusqu'à la reprise des activités normales. Pour savoir quoi faire quand une femme qui prend un

contraceptif oral doit subir une intervention chirurgicale, voir Considérations péri-opératoires.

- C. **Anomalies de la vue – perte partielle ou totale**
- D. **Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques**
- E. **Céphalée sévère d'origine inconnue ou aggravation des migraines**
- F. **Augmentation du nombre de crises d'épilepsie**

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

Envisager de surveiller la kaliémie chez les patientes à haut risque qui prennent un inhibiteur puissant du CYP3A4 à long terme et en concomitance. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 comprennent les antifongiques azolés (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole), les inhibiteurs de protéase du VIH / VHC (par exemple, l'indinavir, le bocéprévir) et la clarithromycine (voir **Interactions médicament-médicament**).

## **Carcinogénèse et mutagenèse**

### **Cancer du sein**

Les femmes ayant présentement ou ayant eu un cancer du sein ne devraient pas prendre NEXTSTELLIS, puisque le cancer du sein est hormono-sensible (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Le vieillissement et les antécédents familiaux marqués sont les principaux facteurs de risque de cancer du sein. Les autres facteurs de risque établis comprennent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme tardive. Les femmes qui pourraient être plus exposées au cancer du sein avant la ménopause sont celles qui prennent un contraceptif oral depuis longtemps (plus de huit ans) ou qui ont commencé à prendre un contraceptif oral à un jeune âge. Chez un petit nombre de femmes, la prise d'un contraceptif oral peut accélérer la progression d'un cancer du sein existant mais non diagnostiqué.

Les femmes prenant des contraceptifs oraux doivent être informées de l'auto-examen des seins et prévenir leur médecin si elles décèlent une masse. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé, car la prise de médicaments contenant des œstrogènes peut accélérer la progression du cancer du sein.

### **Cancer du col de l'utérus**

Le plus important facteur de risque de cancer du col de l'utérus est l'infection persistante au virus du papillome humain (VPH). Selon certaines études épidémiologiques, la prise prolongée d'un COC contenant de l'éthinylestradiol (> 5 ans) pourrait augmenter davantage ce risque,

mais la mesure dans laquelle cette constatation est attribuable à des facteurs de confusion, par exemple le dépistage du cancer du col de l'utérus et le comportement sexuel, demeure controversée. Il n'existe aucune donnée disponible sur le risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de NEXTSTELLIS

### **Carcinomes hépatocellulaires**

Les femmes ayant présentement ou ayant eu une tumeur hépatique bénigne ou maligne ne devraient pas prendre NEXTSTELLIS (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

### **Appareil cardiovasculaire**

Des études épidémiologiques ont suggéré une association entre l'utilisation de COC et un risque accru de maladies thrombotiques et thromboemboliques veineuses et artérielles telles que la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire, l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. Ces événements se produisent rarement.

### **Thromboembolie veineuse (TEV)**

L'utilisation de tout contraceptif oral combiné (COC) comporte un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV) par rapport à l'absence d'utilisation. Le risque excédentaire de TEV est plus élevé au cours de la première année où une femme utilise un contraceptif oral combiné ou redémarre le même COC ou un autre COC. Les données d'une vaste étude prospective de cohorte à 3 bras avec des COC contenant de l'EE suggèrent que ce risque accru est principalement présent au cours des 3 premiers mois. La TEV menace le pronostic vital et est mortelle dans 1% à 2% des cas.

Dans l'ensemble, le risque de TEV chez les utilisatrices de COC à faible teneur en œstrogène (<50 mcg d'éthinylœstradiol) est 2 à 3 fois plus élevé que chez les non-utilisatrices non enceintes, mais le risque demeure plus faible que le risque associé à la grossesse et à l'accouchement. Chez les femmes qui n'utilisent pas de COC et qui ne sont pas enceintes, environ 1 à 5 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an, mais ce risque est environ doublé avec 3 à 9 sur 10 000 femmes/années pour les utilisatrices de COC. Les taux de TEV sont plus élevés pendant la grossesse (généralement 5 à 20 pour 10 000 femmes/années), et il est particulièrement élevé dans les 12 premières semaines de la période post-partum (entre 40 et 65 pour 10 000 femmes/années).

Selon les informations actuellement disponibles, les COC contenant de l'éthinylœstradiol (EE) combiné à la DRSP peuvent être associés à un risque plus élevé de TEV que les COC contenant le progestatif lévonorgestrel ou certains autres progestatifs. Les études épidémiologiques comparant le risque de TEV ont rapporté que le risque allait de l'absence d'augmentation à une multiplication par trois. Cependant, on ne sait pas encore comment le risque de TEV associé à NEXTSTELLIS (une association d'estetrol monohydraté et de

drospirénone) se compare au risque associé aux COC à faible dose contenant du lévonorgestrel.

Il n'y a pas de consensus sur le rôle possible des varices et de la thrombophlébite superficielle dans l'apparition ou la progression de la thrombose veineuse.

### Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde)

Une TEV se manifestant par une thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou une embolie pulmonaire (EP) peut survenir pendant la prise de tout COC. Dans de très rares cas, une thrombose a été signalée dans d'autres vaisseaux sanguins (p. ex. dans les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétinienes) chez des utilisatrices de COC.

En cas de symptômes, aviser la femme de demander des soins médicaux d'urgence et d'informer le professionnel de la santé qu'elle prend un COC.

Les symptômes de thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- Enflure unilatérale d'une jambe et/ou d'un pied, ou le long d'une veine de la jambe;
- Douleur ou sensibilité à la jambe pouvant être ressentie seulement debout ou en marchant;
- Chaleur accrue dans la jambe atteinte; peau rouge ou décolorée à la jambe.

Les symptômes d'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- Apparition soudaine d'un essoufflement inexplicable ou d'une respiration rapide;
- Toux soudaine pouvant faire remonter du sang;
- Douleur thoracique aiguë qui peut augmenter avec une respiration profonde;
- Sentiment d'anxiété;
- Sensation de tête légère ou étourdissements;
- Rythme cardiaque rapide ou irrégulier.

Certains de ces symptômes (par ex. « essoufflement » ou « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des événements plus courants ou moins graves (par ex. une infection des voies respiratoires).

D'autres signes d'occlusion vasculaire peuvent inclure: une douleur soudaine, un gonflement et une légère décoloration bleue d'une extrémité (voir **Mises en garde et précautions - Yeux**).

### **Thromboembolie artérielle (TEA)**

Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation de COC à un risque accru de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident vasculaire cérébral (p. ex., ischémie cérébrale transitoire, AVC). Les incidents thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Le risque de thromboembolie artérielle (TEA) chez les utilisatrices de contraceptifs oraux à faible teneur en œstrogènes (<50 mcg d'éthinylœstradiol) varie d'environ 1 à 3 cas pour 10 000 femmes/années.

## Symptômes de TEA

Les symptômes d'accident vasculaire cérébral peuvent inclure :

- Engourdissement soudain ou faiblesse soudaine au niveau du visage, des bras ou des jambes, surtout d'un seul côté du corps;
- Difficulté soudaine à marcher, étourdissement, perte d'équilibre ou de coordination;
- Confusion soudaine, trouble d'élocution et de compréhension;
- Difficulté soudaine à voir d'un ou des deux yeux;
- Céphalée soudaine, sévère ou prolongée d'origine inconnue;
- Perte de conscience ou évanouissement, avec ou sans convulsions.

Des symptômes temporaires suggèrent une ischémie cérébrale transitoire (ICT).

Les symptômes d'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- Douleur, gêne, pression, lourdeur, ou sensation de constriction au niveau du thorax, du bras ou sous le sternum;
- Douleur irradiant au dos, à la mâchoire, à la gorge, au bras ou à l'estomac;
- Sensation de bourrage gastrique, d'indigestion ou d'étouffement;
- Transpiration, nausées, vomissements ou étourdissements;
- Faiblesse extrême, anxiété ou essoufflement;
- Battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Les antécédents ou symptômes actuels de thromboembolie peuvent accroître le risque d'infarctus du myocarde ou d'angine de poitrine. En présence de ces symptômes, il est conseillé de cesser l'utilisation de COC et d'évaluer la cause (voir **Contre-indications** et **Mises en garde et précautions**).

### **Facteurs de risque importants de TEV et TEA**

Le risque de complications liées à une thromboembolie veineuse, une thromboembolie artérielle ou un accident vasculaire cérébral chez les utilisatrices de COC peut augmenter considérablement chez une femme présentant des facteurs de risque additionnels, en particulier dans les cas de facteurs de risque multiples (voir Table 2).

NEXTSTELLIS est contre-indiqué chez une femme qui présente plusieurs facteurs qui la mettent à risque plus élevé de thromboembolie veineuse ou artérielle (voir **Contre-indications**). Si une femme présente plus d'un facteur de risque, il se peut que la hausse du risque soit plus grande que la somme des facteurs individuels – dans un tel cas, il faut tenir compte de du facteur de risque total.

**Tableau 2: Facteurs de risqué de TEV et TEA**

| <b>Facteurs de risque</b>              | <b>Commentaire</b>  |
|--|---|
| Tabagisme, en particulier après 35 ans | Conseiller aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent prendre un COC. Les femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer <b>NE</b> devraient <b>PAS</b> prendre de COC, incluant NEXTSTELLIS. |

| Facteurs de risque  | Commentaire   |
|---|---|
| Augmentation de l'âge, en particulier après 50 ans  | Il n'existe pas de données sur l'innocuité et l'efficacité de NEXTSTELLIS chez les femmes de plus de 50 ans.  |
| Obésité   | Le risque augmente substantiellement avec la hausse de l'IMC (>30 kg/m <sup>2</sup> ).<br>Particulièrement important en présence d'autres facteurs de risque.   |
| Immobilisation prolongée, chirurgie majeure, toute chirurgie des jambes ou du bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur<br><br>Remarque : une immobilisation temporaire incluant un transport aérien > 4 heures peut aussi être un facteur de risque de TEV, notamment chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque. | Dans ces cas, il est conseillé de cesser l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance dans le cas d'une chirurgie non urgente) et d'attendre au moins deux semaines après la remobilisation complète avant de reprendre l'utilisation. Il faut utiliser une autre méthode contraceptive pour éviter une grossesse non désirée.<br>Si l'emploi de NEXTSTELLIS n'a pas été interrompu à l'avance, il faut envisager un traitement anti-thrombotique.   |
| Antécédents familiaux positifs (thromboembolie veineuse ou artérielle dans la fratrie ou chez un parent, surtout à un jeune âge, par ex., avant 50 ans)   | Si on soupçonne une prédisposition héréditaire, il faut référer la femme à un spécialiste avant de décider d'utiliser tout COC.<br><br>Les facteurs biochimiques pouvant indiquer une prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle comprennent la résistance à la protéine C activée, l'hyperhomocystéinémie, le déficit en antithrombine III, le déficit en protéine C, le déficit en protéine S, les anticorps antiphospholipides (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique). |
| Autres problèmes de santé associés à la TEV   | Cancer, lupus érythémateux systémique, syndrome urémique hémolytique, maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse), drépanocytose.  |
| Autres problèmes de santé associés à des incidents vasculaires indésirables   | Diabète sucré, hyperhomocystéinémie, valvulopathie et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux systémique.  |
| Hypertension  | Si une hypertension cliniquement significative soutenue se développe pendant l'utilisation d'un COC, il est prudent pour le médecin de suspendre la prise des comprimés et de traiter l'hypertension.   |

| Facteurs de risque | Commentaire  |
|--------------------|--|
| Migraines          | Une augmentation de la fréquence ou de la gravité des migraines pendant l'utilisation d'un COC (possiblement un signe précurseur d'un incident vasculaire cérébral) peut constituer une raison de cessation immédiate. |

## Hypertension

Bien qu'on ait observé de faibles augmentations de la tension artérielle chez les utilisatrices de COC, les hausses cliniquement significatives sont rares. On n'a établi aucun lien entre l'utilisation de COC et l'hypertension clinique. En cas d'hypertension cliniquement significative soutenue pendant l'utilisation de COC, il serait prudent pour le médecin d'interrompre la prise des comprimés et de traiter l'hypertension.

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets de NEXTSTELLIS sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée.

## Systeme endocrinien et métabolisme

### Diabète

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

### Effets sur les lipides et autres effets métaboliques

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

### Appareil digestif

Une aggravation de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse a été rapportée lors de l'utilisation de COC.

L'efficacité des COC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**), de troubles gastro-intestinaux pendant la prise de comprimés actifs (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) ou de médicaments concomitants (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

## **Appareil génito-urinaire**

### **Saignements vaginaux**

En cas de saignements vaginaux irréguliers persistants, une évaluation afin d'exclure la possibilité d'affection sous-jacente est nécessaire. Voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction sexuelle et reproduction**.

### **Fibromes**

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

## **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

NEXTSTELLIS est contre-indiqué en présence d'hépatopathie active ou de résultats anormaux aux épreuves du fonctionnement hépatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Fonction hépatique**

Les patientes qui présentent une perturbation de la fonction hépatique aiguë ou chronique devront cesser d'utiliser des COC jusqu'au retour à la normale des marqueurs de la fonction hépatique.

### **Ictère**

Il faut cesser l'utilisation de NEXTSTELLIS si un ictère se développe.

Une cholestase liée à la contraception orale peut survenir chez les femmes ayant des antécédents de cholestase liée à la grossesse. Les femmes ayant des antécédents de cholestase liée aux COC peuvent présenter une récurrence lors de l'utilisation ultérieure de COC.

### **Hépatite C**

La prudence est de rigueur lors de l'instauration d'un traitement du virus de l'hépatite C (VHC) associant l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Au cours des essais cliniques menés chez des patientes recevant un traitement pour une infection au virus de l'hépatite C (VHC) associant l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, on a observé une fréquence significativement plus importante de l'élévation du taux de transaminases (ALT) à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale chez les femmes qui prenaient des médicaments renfermant de l'éthinylœstradiol, comme les COC (voir **Autres interactions médicament-médicament**)

### **Maladie de la vésicule biliaire**

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

## **Système immunitaire**

### **Œdème angioneurotique**

Les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver des symptômes d'œdème angioneurotique, chez les femmes atteintes d'œdème angioneurotique héréditaire.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

### **Examen physique et suivi**

Avant de prescrire un contraceptif oral, il faut effectuer une anamnèse, en notant soigneusement les antécédents familiaux, ainsi qu'un examen physique complet, y compris une mesure de la tension artérielle. De plus, la possibilité d'une perturbation du système de coagulation doit être écartée si un membre de la famille a déjà souffert d'un trouble thromboembolique (p. ex. thrombose veineuse profonde, accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde) à un jeune âge. On doit également examiner les seins, le foie, les extrémités et les organes pelviens. Un test de Papanicolaou (PAP) est indiqué chez les femmes ayant une vie sexuelle active.

Le premier examen de suivi doit être réalisé trois mois après la prescription des contraceptifs oraux. Par la suite, on effectuera un examen au moins une fois par année, ou plus souvent, si nécessaire. L'examen annuel doit comporter les mêmes éléments que l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

Envisager de surveiller la kaliémie chez les patients à haut risque qui prennent un inhibiteur puissant du CYP3A4 à long terme et en concomitance.

## **Système nerveux**

### **Migraines et céphalées**

L'apparition ou l'exacerbation de migraines ou l'apparition de céphalées inhabituelles, récurrentes, persistantes ou sévères commandent l'interruption de la prise des COC et l'évaluation des causes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

## **Yeux**

Lors de l'utilisation de COC, des cas de thrombose vasculaire rétinienne pouvant entraîner une perte partielle ou totale de la vision ont été rapportés. S'il y a des signes ou des symptômes tels que des changements visuels, un début de proptose ou de diplopie, un œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétinienes, NEXTSTELLIS doit être arrêté et la cause doit être immédiatement évaluée.

Parfois, la perte de vision peut survenir presque immédiatement.

## **Considérations péri-opératoires**

Chez les utilisatrices de COC, il y a un risque accru de complications thromboemboliques à la

suite d'une chirurgie majeure. Dans la mesure du possible, la patiente doit interrompre l'utilisation des COC et recourir à une autre méthode de contraception au moins un mois avant une chirurgie majeure non urgente et pendant les périodes d'immobilisation prolongée. Il faut attendre au moins deux semaines après la chirurgie majeure non urgente avant de reprendre la contraception orale. (Voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire**).

## **Psychiatrie**

### **Dépression**

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

## **Système rénal**

### **Rétention aqueuse**

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

## **Santé sexuelle et reproduction**

### **Retour à la fertilité**

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

### **Saignements irréguliers**

Des épisodes de métrorragie ou de microrragie peuvent survenir lors de la prise de COC, en particulier durant les premiers mois du traitement. Pour les femmes qui utilisent NEXTSTELLIS, la plupart de ces épisodes sont des microrragies seulement.

Si des saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, on doit envisager les causes non hormonales et prendre les mesures diagnostiques nécessaires pour écarter la possibilité de tumeur maligne ou de grossesse.

Selon les journaux des patientes de deux essais cliniques pivots de NEXTSTELLIS, après le premier cycle, 14% à 21% des femmes ont présenté des saignements ou des microrragies non programmés par cycle de 28 jours, et environ 87% à 90% des femmes utilisant NEXTSTELLIS ont eu des saignements/microrragie de retrait.

Chez certaines femmes (10 à 13%), les saignements de retrait peuvent ne pas survenir

pendant la phase de comprimés inactifs. En l'absence de saignements de retrait et si NEXTSTELLIS a été pris en suivant les directives décrites dans la section **Posologie et administration**, une grossesse est peu probable. Il faut toutefois écarter la possibilité d'une grossesse avant de poursuivre l'utilisation de NEXTSTELLIS, si NEXTSTELLIS n'a pas été pris selon les directives, ou si deux saignements de retrait consécutifs ne surviennent pas.

## **Peau**

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

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

NEXTSTELLIS n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Si une femme devient enceinte pendant le traitement par NEXTSTELLIS, elle doit cesser de le prendre

Des études chez les animaux ont démontré des effets indésirables pendant la grossesse et l'allaitement (voir **Mode d'action et pharmacologie clinique**). En se basant sur ces données animales, des effets indésirables dus à l'action hormonale des composés actifs ne peuvent pas être exclus. Les données cliniques limitées ne permettent pas de tirer des conclusions concernant la sécurité de NEXTSTELLIS pendant la grossesse.

Le risque accru de TEV pendant la période de postpartum devrait être pris en compte avant de reprendre le traitement par NEXTSTELLIS (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

De petites quantités des stéroïdes contraceptifs et/ou leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait maternel. Les COC peuvent avoir un effet sur la lactation en réduisant la quantité et en modifiant la composition du lait maternel. L'utilisation de COC ne devrait pas être recommandée tant que la mère qui allaite n'a pas sevré complètement son enfant. Une autre méthode contraceptive devrait être proposée aux femmes qui souhaitent allaiter.

#### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 16 ans):** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. L'utilisation de ce produit avant les premières règles n'est pas indiquée.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

**Personnes âgées:** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'utilisation chez les femmes de plus de 50 ans n'est pas autorisée par Santé Canada. NEXTSTELLIS n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

### 7.1.5 Indice de masse corporelle (IMC)

L'innocuité et l'efficacité de NEXTSTELLIS n'ont pas été évaluées chez les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) > 35 kg/m<sup>2</sup>.

## 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des réactions indésirables

Une augmentation du risque de réactions indésirables graves a été associée à la prise de COC (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) :

- Thromboembolie artérielle
- Infarctus du myocarde
- Embolie pulmonaire
- Accident vasculaire cérébral
- Ischémie cérébrale transitoire
- Thrombose veineuse
- Maladie hépatique

Les réactions indésirables les plus souvent signalées associées à NEXTSTELLIS sont : métrorragie, ménorragie, dysménorrhée, céphalée, acné, et douleur/sensibilité des seins.

### 8.2 Réactions indésirables au cours des essais cliniques

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

#### **Réactions indésirables au médicament**

Pour évaluer l'innocuité de NEXTSTELLIS dans l'indication proposée, les données de deux études de phase 3 (C301 et C302) et de trois études de phase 2 (C201, C202 et ES-C02) ont été regroupées. Ces études ont été menées chez des femmes préménopausées en bonne santé âgées de 16 à 50 ans, pour une durée d'étude d'au moins trois cycles de 28 jours, et suivaient la posologie et le schéma posologique de NEXTSTELLIS (E4 / DRSP 15/3 mg, 24/4). L'analyse d'innocuité inclut les données de 3 790 sujets, parmi lesquels 3 575 sujets ont été confirmés traités. De ce nombre, un total de 2 212 ont complété 13 cycles de traitement dans le cadre des deux études de Phase 3. Les patientes représentaient un total de 2 735 années-femmes ou 35 677 cycles d'exposition. Parmi la population traitée, 3 181 femmes âgées entre 16 et 35 ans représentaient 31 412 cycles, tandis que 394 femmes âgées entre 36 et 50 ans représentaient 4 266 cycles. La population soumise à l'évaluation de l'innocuité (n=3 790) incluait également 215 patientes auxquelles la médication à l'étude a été dispensée, mais pour lesquelles la prise du médicament à l'étude n'a pas été confirmée.

Environ 50 % des patientes ont signalé un effet indésirable apparu en cours de traitement (EIAT), dont environ la moitié a été jugée associée à NEXTSTELLIS. Moins de 10 % des EIAT ont entraîné l'arrêt prématuré du traitement.

Les réactions indésirables au médicament les plus souvent signalés ( $\geq 1$  %) étaient : métrorragie (4,3 %), céphalée (3,2 %), acné (3,2 %), hémorragie vaginale (2,7 %), dysménorrhée (2,4 %), seins douloureux (2,1 %), gain de poids (2,0 %), sensibilité/douleur des seins (1,8 %), diminution de la libido (1,5 %), nausées (1,4 %), ménorragie (1,3 %) et variations de l'humeur (1,3 %).

Chez les patientes âgées entre 16 et 35 ans, la distribution relative des EIAT était similaire à celle observée chez tous les groupes d'âge.

Le tableau 3 ci-dessous présente les événements indésirables survenus en cours de traitement (EIAT) survenus chez au moins 1% des sujets de l'analyse d'innocuité et soupçonnés d'avoir une relation de cause à effet avec NEXTSTELLIS.

**Tableau 3 : EIAT reliés au médicament rapportés par  $\geq 1$  % des patientes par système organique et terme privilégié (population soumise à l'évaluation de l'innocuité)**

| Système organique<br>Terme privilégié                          | ÉTUDES DE PHASE 2 et 3<br>15 mg d'estérol monohydraté /<br>3 mg de drospirénone<br>(N=3 790) |             |
|--|--|-------------|
|  | n  | %           |
| <b>Effets indésirables apparus en cours de traitement</b>      | <b>1056</b>  | <b>20,9</b> |
| <b>Affections des organes de la reproduction et du sein</b>    | <b>599</b>   | <b>15,8</b> |
| Métrorragie  | 162  | 4,3         |
| Hémorragie vaginale  | 103  | 2,7         |
| Dysménorrhée   | 92   | 2,4         |
| Douleurs aux seins   | 79   | 2,1         |
| Sensibilité mammaire   | 67   | 1,8         |
| Ménorragie   | 51   | 1,3         |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                          | <b>138</b>   | <b>3,6</b>  |
| Nausées  | 52   | 1,4         |
| <b>Affections psychiatriques</b>                               | <b>211</b>   | <b>5,6</b>  |
| Diminution de la libido  | 56   | 1,5         |
| Variations de l'humeur   | 50   | 1,3         |
| <b>Affections du système nerveux</b>                           | <b>170</b>   | <b>4,5</b>  |
| Céphalées  | 123  | 3,2         |
| <b>Affections cutanées et du tissu sous-cutané</b>             | <b>155</b>   | <b>4,1</b>  |
| Acné   | 122  | 3,2         |
| <b>Investigations</b>  | <b>122</b>   | <b>3,2</b>  |
| Gain de poids  | 75   | 2,0         |
| <b>Troubles généraux et touchant le point d'administration</b> | <b>51</b>  | <b>1,3</b>  |

n = nombre de patientes; EIAT = Effets indésirables apparus en cours de traitement.

Un total de 45 EITA graves (tous les événements indésirables graves apparaissant au cours des études sans égard à leur lien avec le médicament) ont été signalés par 41 sujets (1,1%) inclus dans la population soumise à l'évaluation de l'innocuité. Il s'agit de 9 cas d'avortement spontané, 2 cas de grossesse extra-utérine, 7 cas de troubles psychiatriques, 2 cas de dépression, un cas de trouble vasculaire et un cas de thrombose veineuse.

### **Abandons dus à des réactions indésirables**

Les abandons pour raisons médicales (n=398, 10,5%) incluaient des EIAT (n=356, 9,4%) pouvant être divisés en EIAT non reliés à des saignements vaginaux (n=250, 6,6%) et reliés à des saignements vaginaux (n=106, 2,8%). Les autres raisons médicales incluaient grossesse (n=41, 1,1%) et un décès (n=1, 0,03%).

Les systèmes organiques contenant le plus d'EIAT menant à l'abandon ( $\geq 1$  %) étaient le système reproducteur et les troubles mammaires (3,6 %), les troubles psychiatriques (2,7 %) et les affections cutanées et des tissus sous-cutanés (1,2 %). Les événements isolés menant à un abandon, mentionnés à une fréquence de 0,2 % (l'équivalent de 6 femmes) ou plus incluaient, par ordre de fréquence : métrorragie (1,1 %), acné (0,9 %), hémorragie vaginale (0,7 %), ménorragie (0,6 %), diminution de la libido (0,5 %), variations de l'humeur (0,5 %), gain de poids (0,4 %), altération de l'humeur (0,4 %), céphalées (0,4 %), dépression (0,2 %), irritabilité (0,2 %), douleurs mammaires (0,2 %), anxiété (0,2 %), menstruations irrégulières (0,2 %), dysménorrhée (0,2 %), douleur abdominale (0,2 %), migraine avec aura (0,2 %), migraine (0,2 %) et nausées (0,2 %).

### **8.3 Réactions indésirables moins courantes identifiées lors des essais cliniques (<1%)**

**Troubles auditifs et labyrinthiques** : vertige

**Affections oculaires** : sécheresse oculaire, vision trouble, trouble visuel

**Troubles gastro-intestinaux** : distension abdominale, colite, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulences, troubles de la motilité gastro-intestinale, troubles de reflux gastro-œsophagien, enflure des lèvres, vomissements

**Troubles généraux et touchant le point d'administration** : douleur abdominale, douleur thoracique, fatigue, sensation anormale, hyperthermie, malaise<sup>(1)</sup>, œdème, douleur

**Troubles du système immunitaire** : hypersensibilité

**Infections et infestations** : vaginose bactérienne, infection à Candida, cystite, infection fongique, infection génitale fongique, mastite, infection des voies urinaires, infection vaginale, candidose vulvovaginale, infection vulvovaginale mycotique

**Lésion, empoisonnement et complications d'interventions** : contusion, céphalée d'intervention

**Investigations** : résultats anormaux de la fonction rénale, sang dans l'urine, diminution des concentrations d'hémoglobine, diminution des concentrations sériques de ferritine, augmentation de la glycémie, augmentation du taux de potassium dans le sang, hausse de la tension artérielle, hausse des enzymes hépatiques

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : troubles de l'appétit, rétention hydrique, hyperkaliémie

**Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif** : douleurs dorsales, œdème des articulations, gêne au niveau des membres, spasmes musculaires, douleurs aux extrémités

**Néoplasmes bénins, malins et indéterminés (incl. kystes et polypes)** : fibroadénome du sein

**Troubles du système nerveux** : amnésie, étourdissements, migraines, paresthésie, somnolence

**Grossesse, troubles puerpéraux et périnataux** : grossesse ectopique

**Troubles psychiatriques** : troubles anxieux<sup>(2)</sup>, dépression<sup>(3)</sup>, troubles émotionnels<sup>(4)</sup>, insomnie, nervosité, stress

**Troubles rénaux et urinaires** : odeur anormale de l'urine, spasmes de la vessie

**Troubles des organes reproducteurs et du sein** : saignement de retrait anormal<sup>(5)</sup>, décoloration mammaire, masse mammaire<sup>(6)</sup>, œdème mammaire, saignement coïtal, saignement utérin dysfonctionnel, dyspareunie, trouble endométrial, troubles de la lactation, méno/métrorragie, trouble du mamelon, kyste ovarien, douleur pelvienne, syndrome prémenstruel, hémorragie utérine, spasme utérin, écoulement vaginal, trouble vulvovaginal<sup>(7)</sup>

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : asthme, dyspnée

**Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés** : alopécie, dermatite<sup>(8)</sup>, hirsutisme, hyperhidrose<sup>(9)</sup>, troubles pigmentaires<sup>(10)</sup>, prurit, séborrhée, décoloration de la peau, troubles cutanés<sup>(11)</sup>, œdème du visage, urticaire

**Troubles vasculaires** : bouffées de chaleur, hypertension, hypotension, thrombophlébite, thrombose veineuse, varices

- (1) incluant malaise et diminution de performance
- (2) incluant agitation, anxiété, trouble anxieux généralisé et crise de panique
- (3) incluant état dépressif, symptômes dépressifs, tendance à pleurer et dépression
- (4) incluant trouble émotionnel, détresse émotionnelle et pleurs
- (5) incluant saignement de retrait anormal, aménorrhée, trouble menstruel, menstruations irrégulières, oligoménorrhée et polyménorrhée
- (6) incluant masse mammaire et maladie fibrokystique du sein
- (7) incluant odeur vaginale, inconfort vulvovaginal, sécheresse vulvovaginale, douleur vulvovaginale, prurit vulvovaginal et sensation de brûlure vulvovaginale
- (8) incluant dermatite et eczéma
- (9) incluant sueurs nocturnes, hyperhidrose et sueurs froides
- (10) incluant chloasma et hyperpigmentation cutanée
- (11) incluant sécheresse de la peau, éruptions et œdème cutané

#### 8.4 Réactions indésirables observées dans les essais cliniques (Enfants < 16 ans)

L'innocuité et l'efficacité de NEXTSTELLIS n'ont pas été étudiées chez les enfants.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Aperçu

La prise concomitante d'un contraceptif oral et de certains autres médicaments peut entraîner des saignements intermenstruels et/ou modifier l'effet de l'un ou l'autre des médicaments. Avant de prescrire un contraceptif oral à une patiente, il faut connaître tous les médicaments qu'elle prend, qu'ils soient sous ordonnance ou en vente libre.

#### *Évaluation in vitro des interactions*

Des études de métabolisme in vitro ont indiqué que l'estérol n'inhibe pas les principales isoformes du CYP450. L'E4 a montré de faibles propriétés inhibitrices vis-à-vis de l'UGT1A9 et de l'UGT2B7 humains. À la dose clinique, une interaction de l'estérol avec le métabolisme d'autres médicaments par l'UGT1A9 et l'UGT2B7 n'est pas attendue.

Les transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OCT2, MATE1 et MATE2-K n'ont pas joué de rôle dans l'absorption cellulaire d'E4. Bien qu'il ne puisse être entièrement exclu que l'E4 agisse comme un substrat de l'OAT3, l'importance de l'OAT3 dans l'absorption cellulaire de

l'interaction E4 est considérée comme faible et le risque d'une interaction médicamenteuse potentielle avec d'autres médicaments affectant le transporteur OAT3 devrait être limité.

E4 est un composé de perméabilité moyenne à élevée et agit comme un substrat potentiel pour les transporteurs ABC à efflux P-gp et BCRP. Comme la P-gp et la BCRP ne devraient pas avoir d'impact sur la biodisponibilité orale des médicaments hautement perméables et hautement solubles, l'absorption intestinale de l'E4 ne devrait pas être affectée de manière significative par l'efflux médié par la BCRP.

Des études de métabolisme in vitro ont indiqué que la DRSP est capable d'inhiber faiblement à modérément les enzymes CYP450 CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. La DRSP est également soumise à un métabolisme oxydatif catalysé par le CYP3A4 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## 9.2 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec NEXTSTELLIS peuvent survenir avec des médicaments qui induisent des enzymes microsomiques, pouvant causer l'élimination accrue des hormones sexuelles, et possiblement provoquer des saignements intermenstruels et/ou l'échec contraceptif. On peut observer une induction enzymatique après seulement quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est en général observée après quelques semaines. L'induction enzymatique peut persister pendant environ quatre semaines après l'arrêt du traitement médicamenteux.

Plusieurs des inhibiteurs de protéase anti-VIH / VHC (par ex., ritonavir, télaprévir, bocéprévir) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par ex., névirapine) ont été étudiés avec l'administration concomitante de contraceptifs hormonaux oraux combinés; des modifications significatives (augmentation ou diminution) de l'ASC moyenne de l'œstrogène ou du progestatif ont été observées dans certains cas. L'efficacité et l'innocuité des produits contraceptifs oraux peuvent être affectées. Les professionnels de la santé doivent consulter l'étiquette de l'inhibiteur de protéase anti-VIH / VHC individuel pour plus d'informations sur les interactions médicamenteuses.

Les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 tels que les antifongiques azolés (par ex., kétoconazole, itraconazole, voriconazole, fluconazole), le vérapamil, les macrolides (par ex. clarithromycine, érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du progestatif. Une augmentation de la DRSP peut augmenter les taux sériques de potassium, augmentant possiblement le risque d'hyperkaliémie chez les patients à haut risque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

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

| Classe de composés | Médicaments                                 | Mécanisme présumé   | Mesure suggérée   |
|--------------------|---|---|---|
| Antiacides         |   | Réduction de l'absorption intestinale des progestatifs.               | Prendre à 2 heures d'intervalle.  |
| Antibiotiques      | Ampicilline<br>Cotrimoxazole<br>Pénicilline | Troubles de la circulation entérohépatique, hyperactivité intestinale | Traitement de courte durée : utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire ou un autre médicament. |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  |  | Traitement de longue durée : utiliser une autre méthode de contraception non hormonale..   |
|  | Rifabutine<br>Rifampine  | Augmentation du métabolisme des progestatifs.<br>Accélération présumée du métabolisme des oestrogènes..  | Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.   |
|  | Chloramphénicol<br>Métronidazole<br>Néomycine<br>Nitrofurantoïne<br>Sulfonamides<br>Tétracyclines                                    | Induction des enzymes microsomiques hépatiques.<br>Perturbation de la circulation entérohépatique..  | Traitement de courte durée : utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire ou un autre médicament.  |
|  | Troléandomycine  | Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux, ce qui accroît le risque d'ictère cholestatique..  | Traitement de longue durée : utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.  |
| Anticonvulsivants  | Carbamazépine<br>Éthosuximide<br>Felbamate<br>Lamotrigine<br>Oxcarbazépine<br>Phénobarbital<br>Phénytoïne<br>Primidone<br>Topiramate | Induction des enzymes microsomiques hépatiques.<br>Métabolisme rapide des oestrogènes et augmentation de la liaison du progestatif et de l'éthinylestradiol à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG). | Utiliser un contraceptif oral à plus forte teneur hormonale (50 mcg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.. |
| Antifongiques  | Griséofulvine  | Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.   | Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.   |
| Hypocholestérolémiants                                     | Clofibrate   | Réduction des taux sériques élevés de triglycérides et de cholestérol, ce qui réduit l'efficacité des contraceptifs oraux.   | Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.   |
| Inhibiteurs de la protéase du VHC                          | Bocéprévir<br>Télaprévir   | À confirmer.   | Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.   |
| Inhibiteurs de la protéase du VIH                          | Ritonavir  | Induction des enzymes microsomiques hépatiques.  | Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.   |
| Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse | Névirapine   | Induction des enzymes microsomiques hépatiques.  | Utiliser une autre méthode de  |

|                         |   |  |   |
|-------------------------|---|--|---|
|                         |   |  | contraception non hormonale.  |
| Sédatifs et hypnotiques | Barbiturates<br>Benzodiazepines<br>Chloral hydrate<br>Glutéthimide<br>Meprobamate   | Induction des enzymes microsomiques hépatiques.                                    | Traitement de courte durée : utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire ou un autre médicament.<br>Traitement de longue durée : utiliser une autre méthode de contraception non hormonale ou augmenter la dose du contraceptif oral.. |
| Autres médicaments      | Analgésiques<br>Antihistaminiques<br>Antimigraineux<br>Phénylbutazone<br>Vitamine E | Une réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux a été signalée. À confirmer. |   |

Dans une étude avec NEXTSTELLIS, la co-administration pendant 12 jours avec l'acide valproïque, un inhibiteur puissant de l'UGT2B7, a augmenté le pic et l'exposition globale à l'estérol de 1,36 et 1,13 fois, respectivement, et n'a pas eu d'impact sur la drospirénone. Ces changements sont considérés comme n'ayant aucune pertinence clinique.

**Tableau 5: Modification de l'action des autres médicaments par les contraceptifs oraux**

| Classe de composés                             | Médicaments | Modification de l'action du médicament  | Mesure suggérée  |
|--|-------------|---|--|
| Alcool   |             | Augmentation possible des taux d'éthanol ou d'acétaldéhyde.   | Utiliser avec prudence.                                    |
| Agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-2 | Clonidine   | Augmentation de l'effet sédatif.  | Utiliser avec prudence.                                    |
| Anticoagulants                                 | Tous        | Les contraceptifs oraux augmentent la concentration des facteurs de coagulation et réduisent l'efficacité des anticoagulants. Les contraceptifs oraux peuvent toutefois potentialiser l'action des anticoagulants chez certaines patientes. | Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale. |
| Anticonvulsivants                              | Tous        | Les œstrogènes peuvent accroître le risque de convulsions.  | Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale. |
|  | Lamotrigine | Des convulsions peuvent survenir suite à la réduction des   | Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale. |

|                       |                                  |  |  |
|-----------------------|----------------------------------|--|--|
|                       |                                  | concentrations de lamotrigine.   |  |
| Antidiabétiques       | Hypoglycémiant oraux et insuline | Les contraceptifs oraux peuvent altérer la tolérance au glucose et accroître la glycémie.  | Utiliser un œstrogénostatif oral à faible dose ou une autre méthode de contraception non hormonale. Surveiller la glycémie.  |
| Antihypertenseurs     | Guanéthidine et méthildopa       | L'œstrogène cause une rétention sodique, mais les effets de l'E4 ne sont pas connus. Le progestatif n'a pas d'effet.                     | Utiliser un contraceptif oral à faible teneur en œstrogène ou une autre méthode de contraception non hormonale.              |
|                       | Bêta-bloquants                   | Potentialisation de l'effet du médicament (diminution du métabolisme).   | Adapter au besoin la dose du médicament. Surveiller l'état cardiovasculaire  |
| Antipyrétiques        | Acétaminophène                   | Augmentation du métabolisme et de la clairance rénale.   | Il se peut qu'on doive augmenter la dose du médicament   |
|                       | Antipyrine                       | Altération du métabolisme.   | Réduire la dose du médicament.   |
|                       | AAS                              | Les effets de l'AAS peuvent être réduits par la prise à court terme d'un contraceptif oral.  | Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'AAS en cas de traitement prolongé par l'AAS.                               |
| Bêta-mimétiques       | Isoprotérénol                    | Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.   | Adapter au besoin la dose du médicament. L'activité du médicament peut être excessive si le contraceptif oral est abandonné. |
| Caféine               |                                  | Les effets de la caféine peuvent être potentialisés car les contraceptifs oraux peuvent altérer le métabolisme hépatique de la caféine.  | Utiliser avec prudence.  |
| Hypocholestérolémiant | Clofibrate                       | Leur action peut être bloquée par les contraceptifs oraux. Les contraceptifs oraux peuvent aussi augmenter le métabolisme du clofibrate. | Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose du clofibrate  |
| Corticostéroïdes      | Prednisone                       | Augmentation marquée des concentrations sériques   | Il pourrait être nécessaire de réduire la dose.  |
| Cyclosporine          |                                  | Possibilité d'augmentation des concentrations de cyclosporine et d'hépatotoxicité  | Surveiller la fonction hépatique. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de cyclosporine                             |

|                                   |  |   |   |
|-----------------------------------|--|---|---|
| Antiviraux à action directe (AAD) | Ombitasvir, paritaprévir, ritonavir, avec ou sans dasabuvir    | On a montré que les AAD étaient associés à une augmentation des taux d'ALT de 5 à plus de 20 fois la limite supérieure de la normale chez les femmes en bonne santé ou infectées par le virus de l'hépatite C | Voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique</b>   |
| Acide folique                     |  | On a signalé que les contraceptifs oraux altéraient le métabolisme des folates.   | La patiente pourrait devoir accroître sa consommation d'acide folique ou prendre un supplément.   |
| Mépéridine                        |  | Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC en raison de la diminution du métabolisme de la mépéridine.   | Associer avec prudence.   |
| Phénothiaziniques                 | Toutes les phénothiazines, réserpine et médicaments semblables | Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémiant de ces médicaments, mais l'effet de l'E4 n'est pas connu.  | Utiliser d'autres médicaments. En cas de galactorrhée ou d'hyperprolactinémie, utiliser une autre méthode de contraception non hormonale. |
| Sédatifs et hypnotiques           | Chlordiazépoxyde<br>Diazépam<br>Lorazépam<br>Oxazépam          | Augmentation de l'effet (augmentation du métabolisme).  | Utiliser avec prudence.   |
| Théophylline                      | Tous   | Réduction de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité   | Utiliser avec prudence. Surveiller les concentrations de théophylline.  |
| Antidépresseurs tricycliques      | Clomipramine (possiblement d'autres)                           | Augmentation des effets secondaires (p. ex. la dépression).   | Utiliser avec prudence.   |
| Vitamine B12                      |  | On a signalé que les contraceptifs oraux réduisent les taux sériques de vitamine B12..  | La patiente pourrait devoir accroître sa consommation ou prendre un supplément.   |

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

Chez les patientes sans insuffisance rénale, l'utilisation concomitante de drospirénone et d'inhibiteurs de l'ECA ou AINS n'a pas démontré d'effet significatif sur le potassium sérique. Néanmoins, l'utilisation concomitante de NEXTSTELLIS et d'antagonistes de l'aldostérone ou de diurétiques d'épargne potassique n'a pas été étudiée. Dans ce cas, il faut procéder à des analyses du potassium sérique pendant le premier cycle de traitement. Voir **Mises en garde et précautions**.

Au cours des essais cliniques menés chez des patientes infectées par le virus de l'hépatite C

(VHC) et recevant un traitement associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, on a observé une fréquence significativement plus importante de l'élévation du taux de transaminases (ALT) à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez les femmes qui prenaient des médicaments renfermant de l'éthinylœstradiol, comme les COC. Les femmes utilisant des médicaments contenant d'autres œstrogènes que l'éthinylœstradiol présentaient une élévation de l'ALT similaire à celles ne recevant aucun œstrogène; néanmoins, compte tenu du faible nombre de femmes prenant ces autres œstrogènes, la prudence est de mise quant à la co-administration avec le régime médicamenteux ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir.

### **9.3 Interactions médicament-aliment**

Il n'existe aucune interaction pertinente sur le plan clinique de l'estérol ou de la drospirénone avec l'ingestion d'aliments.

### **9.4 Interactions médicament-herbe médicinale**

Les produits contenant du millepertuis commun (*Hypericum perforatum*) peuvent produire une induction des enzymes hépatiques (cytochrome P450) et réduire l'efficacité des contraceptifs stéroïdiens. Des saignements intermenstruels peuvent aussi y être associés.

### **9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

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

#### ***Tests hépatiques***

Aspartate aminotransférase (AST) : diverses élévations signalées.

Phosphatase alcaline et gamma-glutamyl transférase (GGT) : légère élévation.

#### ***Tests de coagulation***

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

#### ***Test de la fonction thyroïdienne***

Augmentation de la fixation de la thyroxine aux protéines, comme en témoignent l'élévation des concentrations de thyroxine sérique totale et la diminution de la fixation de la T3 sur résine.

#### ***Lipoprotéines***

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

#### ***Gonadotropines***

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

#### ***Tolérance au glucose***

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

### **Prélèvements tissulaires**

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

## **9.6 Interactions médicament-mode de vie**

Voir **Mises en garde et précautions importantes** à propos du tabagisme.

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

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

### **10.1 Mode d'action**

NEXTSTELLIS est un contraceptif oral combiné monophasique qui contient le progestatif drospirénone (3,0 mg) et l'œstrogène estétrol monohydraté (15 mg). Les contraceptifs oraux combinés agissent par suppression des gonadotrophines. Bien que le mécanisme principal de cette action soit l'inhibition de l'ovulation, les combinaisons d'œstrogènes et de progestatifs produisent également une modification de la glaire cervicale, de l'endomètre utérin, de la motilité et de la sécrétion dans l'utérus.

La drospirénone est un analogue de la spironolactone avec une activité antiminéralocorticoïde. Des études précliniques chez l'animal et *in vitro* ont montré que la drospirénone n'a pas d'activité androgénique, œstrogénique, glucocorticoïde et antiglucocorticoïde. Des études précliniques chez l'animal ont également montré que la drospirénone a une activité antiandrogénique.

E4 est un œstrogène naturel produit par le foie fœtal humain. L'E4 de NEXTSTELLIS est synthétisé à partir d'une source végétale. Il n'est produit que pendant la grossesse humaine et atteint la circulation maternelle à travers le placenta. E4 présente une sélectivité élevée pour les récepteurs des œstrogènes (ER) et se lie à la fois à ER $\alpha$  et ER $\beta$ , avec une affinité 4 à 5 fois plus élevée pour ER $\alpha$  par rapport à ER $\beta$ . Les propriétés œstrogéniques de l'E4 ont été confirmées dans plusieurs modèles de PD *in vivo*. Il agit comme un agoniste des œstrogènes sur le vagin, l'utérus et l'endomètre, les os et le cerveau, et comme un antagoniste dans les tissus mammaires. E4 diffère de l'éthinylœstradiol par l'absence d'un groupe éthinyle en position 17- $\alpha$ . Chez l'humain, l'E4 est un produit final du métabolisme des stéroïdes et n'est pas reconverti en estriol (E3), estradiol (E2) ou estrone (E1).

E4 en monothérapie supprime l'activité ovarienne et inhibe l'ovulation en fonction de la dose. Cependant, la suppression ovarienne complète n'est obtenue que lorsque E4 est associé à un progestatif.

### Bienfaits non contraceptifs des contraceptifs oraux

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

1. Les contraceptifs oraux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'endomètre et de l'ovaire.
2. Les contraceptifs oraux réduisent le risque d'affections bénignes du sein et, par conséquent, l'incidence des biopsies mammaires.

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

## 10.2 Pharmacodynamique

### Réponse à la dose

L'association des doses d'œstrogène et de progestatif dans NEXTSTELLIS est basée sur la provision d'une inhibition adéquate de l'ovulation et d'un contrôle acceptable du cycle. Les COC agissent principalement en inhibant l'ovulation, tandis que l'activité ovarienne restante détermine la robustesse contraceptive, c'est-à-dire la vulnérabilité à la non-observance ou aux conditions et aux médicaments en interaction. Étant donné que le contrôle des saignements vaginaux est le principal déterminant de la tolérabilité d'un COC, il s'agit également d'un élément important de la sélection de la dose.

L'estérol est associé à la suppression de l'activité ovarienne proportionnellement à la dose. L'estérol seul à des doses quotidiennes maximales de 20 mg est incapable d'inhiber constamment l'ovulation, mais l'estérol ajouté à l'étendue de la suppression ovarienne induite par le progestatif contribue par conséquent à la robustesse de l'efficacité de l'inhibition de l'ovulation grâce à la combinaison d'estérol et de progestatif. Toutes les combinaisons contenant de l'estérol monohydraté à 5 mg ou plus avec de la drospirénone à 3 mg provoquent l'inhibition de l'ovulation, mais pour un contrôle de cycle adéquat, plus de 10 mg d'estérol monohydraté sont requis. La combinaison optimale d'estérol et de drospirénone est celle d'estérol monohydraté/drospirénone 15/3 mg dans un régime 24/4, qui assure l'inhibition complète de l'ovulation et le schéma de saignements vaginaux le plus prévisible.

L'étude ES-C02 aléatoire, ouverte, multicentrique établissant le dosage était conçue pour établir la combinaison optimale d'estérol et du progestatif drospirénone ou lévonorgestrel pour le programme clinique de Phase 3, avec un groupe recevant la combinaison valérate d'estradiol/diénoGEST comme traitement de référence. Dans l'ensemble, 389 femmes jeunes et en bonne santé (âge moyen de 24,1 ans, tranche d'âge : 18-35 ans) ont reçu l'un de cinq traitements pendant six cycles de traitement de 28 jours chacun.

Les principaux critères d'évaluation de cette étude étaient d'évaluer les modèles de saignements vaginaux (contrôle du cycle) en mesurant la survenue de saignements / microrragies imprévus et l'absence de saignements de retrait. Les résultats de cette étude ont montré que l'incidence des sujets présentant des saignements / microrragies non programmés était généralement plus faible dans les groupes E4 / DRSP au cours des cycles primaires que dans les autres groupes de traitement. Au cycle 6, le groupe à 15 mg E4 / DRSP présentait la plus faible incidence (33,8%) de saignements / microrragies imprévus parmi tous les groupes. Une absence de saignement de retrait est survenue chez <20% des sujets de tous les groupes de traitement E4. Au cycle 6, le groupe 15 mg E4 / DRSP présentait la plus faible incidence (3,5%) d'absence de saignement de retrait parmi tous les groupes.

## Fonction endocrinienne, métabolique et hémostasie

L'étude 201 unicentrique, aléatoire, ouverte, visant trois groupes, avait pour objectif d'évaluer l'effet de l'estérol monohydraté (15 mg) en combinaison avec la drospirénone (3 mg) par rapport à deux COC de référence contenant soit de l'éthinylestradiol (30 mcg) et du lévonorgestrel (150 mcg) ou de l'éthinylestradiol (20 mcg) et de la drospirénone (3 mg) sur la fonction endocrinienne, le contrôle métabolique et l'hémostasie pendant 6 cycles de traitement. Au total, 101 femmes ont été réparties aléatoirement, dont 98 entre 18 et 47 ans, avec un IMC entre 18,3 et 30,0 kg/m<sup>2</sup> ont été traitées.

Aucun changement clair entre les valeurs de base et le cycle 6 n'a été observé pour les paramètres endocriniens tels que le sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEAS), la dihydrotestostérone (DHT), la testostérone, la prolactine, la triiodothyronine libre, la thyroxine et la thyrotropine libres et le cortisol. Le traitement par estérol monohydraté (15 mg) / drospirénone (3 mg) n'a pas entraîné de diminution apparente des taux d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et d'hormone lutéinisante (LH).

Le traitement par estérol monohydraté (15 mg) / drospirénone (3 mg) a entraîné de légères augmentations entre les valeurs de base et le cycle 6 en ce qui concerne les protéines hépatiques telles que l'angiotensinogène et le CBG, la SHBG et le TBG. Il n'y avait aucun changement apparent pour la protéine C-réactive (CRP). De plus, le traitement par estérol monohydraté (15 mg) / drospirénone (3 mg) a entraîné de petits changements par rapport à la valeur initiale au cycle 6 dans les paramètres du profil lipidique tels que le cholestérol, le cholestérol HDL, le cholestérol LDL, la lipoprotéine-a et les triglycérides.

Il n'y avait pas non plus de changement évident entre les valeurs de base et le cycle 6 en ce qui concerne les paramètres du métabolisme du glucose tels que l'insuline et le taux de glucose.

Chez les sujets traités par la combinaison estérol monohydraté / drospirénone 15/3 mg, aucun changement évident entre les valeurs de base et le cycle 6 n'a été observé pour les paramètres d'hémostasie tels que le fibrinogène, l'activité du facteur VIII, le facteur von Willebrand, PAI-1, la sélectine E soluble, les fragments de prothrombine 1 + 2, activité prothrombine (facteur II), antithrombine, activité protéine C (facteur XIV), TFPI, résistance APC (ETP) et D-dimère.

## Fonction ovarienne et taille folliculaire

L'étude 202 unicentrique, aléatoire, ouverte, incluant deux groupes, avait pour objectif d'évaluer l'inhibition de l'ovulation par 15 mg d'estérol monohydraté et 3 mg de drospirénone comparativement à 20 mcg d'éthinylestradiol / 3 mg de drospirénone, au cycles 1 et 3 du traitement. Au total, 82 femmes âgées entre 19 et 35 ans ayant un IMC entre 18,6 et 34,9 kg/m<sup>2</sup> ont participé à l'étude.

Le critère d'évaluation principal était le score de Hoogland au cycle de traitement 1 et au cycle de traitement 3 sur la base de la taille folliculaire évaluée par échographie transvaginale (ETV) et des taux d'hormones endogènes: E2 sérique et progestérone sérique. Les résultats de l'étude 202 ont montré que l'inhibition de la fonction ovarienne était adéquate dans les deux groupes de traitement. Les scores Hoogland globaux pour les deux traitements étaient similaires dans le cycle de traitement 1. Cependant, dans le cycle de traitement 3, un

pourcentage légèrement plus élevé (20%) de sujets traités par estétrol monohydraté (15 mg) / drospirénone (3 mg) ayant un score Hoogland de 4 lorsque par rapport à celui (4,9%) traité avec 20 mcg EE / 3 mg de DRSP.

### Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude randomisée, en double aveugle, à doses multiples, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo de l'évaluation de l'ECG, chez des femmes en bonne santé (N = 32 / groupe de traitement), l'estétrol (E4) en association avec la drospirénone (DRSP) administré comme une dose thérapeutique de 15 mg E4 / 3 mg DRSP du Jour 1 au 10 suivie d'une dose suprathérapeutique de 75 mg E4 / 15 mg DRSP (5X la dose thérapeutique) du Jour 11 à 20 n'a pas eu d'effets cliniquement pertinents sur l'intervalle QTc.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 6: Résumé des paramètres pharmacocinétiques (estétrol 15 mg / drospirénone 3 mg) chez les femmes en bonne santé**

|                                | <b>C<sub>max</sub></b> (ng/mL)<br>Moyenne géo<br>(CV%) | <b>T<sub>max</sub></b> (h)<br>Médiane<br>(plage) | <b>t<sub>1/2</sub></b> (h)<br>Moyenne géo<br>(CV%) | <b>ASC<sub>0-24</sub></b> (ng•h/mL)<br>Moyenne géo<br>(CV%) |
|--------------------------------|--|--|--|---|
| <b>Dose unique</b>             |  |  |  |   |
| <b>E4</b>                      | 18,0 (47,1)  | 0,50 (0,50 – 2,00)                               | 24,3 (37,7)  | 36,4 (27,7)   |
| <b>DRSP</b>                    | 32,4 (27,8)  | 1,50 (1,00 – 4,00)                               | 32,9 (33,3)  | 224 (29,6)  |
| <b>Dose multiple (Jour 14)</b> |  |  |  |   |
| <b>E4</b>                      | 17,9 (75,2)  | 0,51 (0,50 – 2,00)                               | 24,3 (26,3)  | 59,1 (23,5)   |
| <b>DRSP</b>                    | 48,7 (25,7)  | 1,00 (1,00 – 3,00)                               | 34,2 (31,3)  | 519 (28,0)  |

ASC<sub>0-24</sub> = surface sous la courbe de 0 à 24 heures; C<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale; CV% = coefficient de variation en pourcentages; DRSP = drospirénone; E4 = estétrol; Moyenne géo = moyenne géométrique; t<sub>1/2</sub> = demi-vie d'élimination; t<sub>max</sub> = délai d'obtention de la C<sub>max</sub>

**Absorption:** La drospirénone est rapidement et presque complètement absorbée. Après la prise de NEXTSTELLIS, les concentrations sériques maximales étaient d'environ 48,7 ng/mL atteintes de 1 à 3 heures après des ingestions multiples. La biodisponibilité est d'environ 76 % à 85 %. Le taux d'absorption après un repas était légèrement inférieur qu'à jeun, et des concentrations maximales légèrement plus faibles étaient atteintes. Néanmoins, l'exposition globale à la drospirénone est similaire, indépendamment qu'il y ait eu ingestion ou non d'aliments au moment de la prise de NEXTSTELLIS.

L'estétrol est rapidement absorbé après l'ingestion. Suivant la prise de NEXTSTELLIS, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de 17,9 ng/mL sont atteintes de 0,5 à 2 heures après l'administration de la dose.

Le taux d'absorption après un repas est légèrement inférieur qu'à jeun et les concentrations plasmatiques maximales 50 % plus faibles sont atteintes. Néanmoins, l'exposition globale à l'estétrol est similaire, indépendamment qu'il y ait eu ingestion ou non d'aliments. Après cette phase initiale d'absorption, des réabsorptions secondaires maximales plus faibles sont observées conformément à la recirculation entérohépatique.

**Distribution:** La drospirénone se lie à l'albumine sérique mais non à la SHBG ni à la globuline liée aux corticoïdes (CBG). De 3 % à 5 % seulement des concentrations sériques totales de la substance active sont présents sous forme de stéroïdes libres. Le volume apparent moyen de la distribution de drospirénone est 3,7±1,2 L/kg.

L'estérol ne se lie pas à la globuline liée aux hormones sexuelles (Sex Hormone Binding Globulin, SHBG). Dans une étude de liaison protéique par dialyse à l'équilibre, l'estérol a démontré une liaison modérée aux protéines plasmatiques humaines (45,5 %-50,4 %) et à l'albumine sérique humaine (58,6 %), et une faible liaison à l'alpha-glycoprotéine humaine (11,2 %). La distribution de l'estérol dans les globules rouges est limitée.

**Metabolism:** La drospirénone subit un métabolisme important après l'administration orale. Les métabolites majeurs retrouvés dans le plasma sont la forme acide de la drospirénone, produite par l'ouverture de l'anneau de lactone, et le 4,5-dihydro-drospirénone-3-sulfate, formé par la réduction et la sulfatation subséquente. La drospirénone est aussi soumise à un métabolisme oxydatif catalysé par l'isoenzyme CYP3A4.

Après l'administration orale, l'estérol subit un métabolisme de phase 2 important pour former des conjugués glucuronide et sulfate. L'UGT2B7 est l'isoforme UGT dominant qui intervient dans la biotransformation de l'estérol en un glucuronide direct. L'estérol subit une sulfatation, principalement par SULT1E1. Les deux principaux métabolites, estérol-3-glucuronide et estérol-16-glucuronide, ont une activité œstrogénique négligeable.

**Elimination:** Après la prise orale de NEXTSTELLIS, les concentrations sériques de drospirénone diminuent avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 34 heures. Le taux de clairance métabolique de la drospirénone est de  $1,5 \pm 0,2$  mL/min/kg. La drospirénone est excrétée seulement en quantité négligeable sous forme inchangée. Les métabolites de la drospirénone sont excrétés dans les fèces et l'urine à un taux d'excrétion de 1,2 à 1,4. La demi-vie de l'excrétion des métabolites dans l'urine et les fèces est d'environ 40 heures.

La demi-vie d'élimination terminale de l'estérol est d'environ 24 heures dans des conditions stables. Suivant l'administration d'une seule solution orale de 15 mg [14C]-estérol, environ 69 % de la radioactivité totale récupérée a été détecté sous forme de métabolites inactifs, et 22 % dans les fèces. Par conséquent, la plus grande partie de l'estérol sera excrétée sous forme de métabolites avec une activité œstrogénique négligeable.

### **Populations et affections particulières**

**Enfants:** La pharmacocinétique de l'estérol et de la drospirénone chez les adolescentes post-pubères après la prise de NEXTSTELLIS n'a pas été étudiée.

**Personnes âgées:** NEXTSTELLIS n'est pas indiqué pour cette population; aucune étude spécifique n'a été menée.

**Sexe:** Ne s'applique pas.

**Grossesse et allaitement :** NEXTSTELLIS n'est pas indiqué pendant la grossesse ni l'allaitement.

**Polymorphisme génétique :** Aucune donnée disponible.

**Origine ethnique :** Aucune donnée disponible.

**Insuffisance hépatique :** NEXTSTELLIS est contre-indiqué en présence de dysfonctionnement hépatique. L'exposition moyenne à la drospirénone chez les femmes

présentant une insuffisance hépatique modérée est environ 3 fois plus élevée que l'exposition chez une femme présentant une fonction hépatique normale. La demi-vie terminale moyenne de la drospirénone chez des femmes présentant une insuffisance hépatique a été 1,8 fois plus longue que chez des femmes ayant une fonction hépatique normale. Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet d'une affection hépatique sur la pharmacocinétique de l'estérol.

**Insuffisance rénale** : NEXTSTELLIS est contre-indiqué en présence d'insuffisance rénale. Il a été démontré qu'une insuffisance rénale modérée augmentait la  $C_{max}$  et  $ASC_{0-24}$  de la drospirénone de 18 % et 37 %, respectivement. Dans le cadre d'une étude à dose unique, la clairance orale a été diminuée d'environ 50 % chez des volontaires présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport à celles ayant une fonction hépatique normale. Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet d'une maladie rénale sur la pharmacocinétique de l'estérol.

**Obésité** : Aucune donnée disponible. Voir la section des **Mises en garde et précautions** portant sur l'obésité.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante (15-30°C). Conserver les comprimés dans leur emballage d'origine. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### Précautions particulières d'élimination

Tout produit médicinal inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales. L'estérol, une fois métabolisé et éliminé, n'a aucun effet œstrogénique sur l'environnement.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune requise.

## PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

#### Dénomination commune / nom propre : estétrol monohydraté

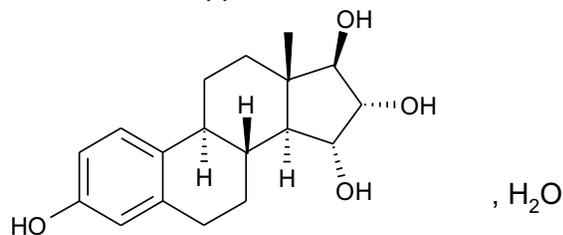
Nom chimique :

- Dénomination de l'IUPAC :  
(8R,9S,13S,14S,15R,16R,17R)-13-méthyl-6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-décahydrocyclopenta[a]phénanthrène-3,15,16,17-tétrol monohydraté
- Autres noms chimiques :
  - Estra-1,3,5(10)-triène-3,15,16,17-tétrol (15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ ) monohydraté
  - Estra-1,3,5(10)-triène-3,15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -tétrol monohydraté
  - 15 $\alpha$ -hydroxyestriol monohydraté
  - 3,15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -tétrahydroxyestra-1,3,5(10)-triène monohydraté

Formule moléculaire :  $C_{18}H_{24}O_4 \cdot H_2O$

Poids moléculaire : 322,40 g/mol (estétrol monohydraté)

Formule développée :



Propriétés physiochimiques :

Description : L'estétrol est un solide cristallin de blanc à blanc cassé.

Solubilité : L'estétrol est généralement peu soluble dans l'eau et les solutions aqueuses.  
L'estétrol monohydraté est soluble dans le méthanol, l'éthanol, peu soluble dans l'acétone et légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle et l'acétonitrile.

Point de fusion : 235-247 °C

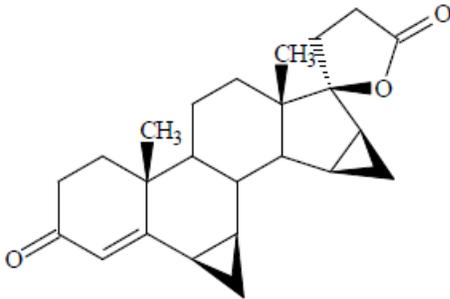
#### Dénomination commune : drospirénone

Nom chimique : (6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,15S,16S,17S)-1,3',4',6,6a,7,8,9,10,11,12,13,14,15,15a, 16-Hexadécahydro-10,13-diméthylspiro-[17H-dicyclopropa[6,7:15,16]cyclopenta[a] phénanthrène-17,2'(5'H)-furan]-3,5'(2H)-dione.

Formule moléculaire :  $C_{24}H_{30}O_3$

Poids moléculaire : 366,49

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre cristalline blanche ou blanchâtre.

Solubilité : La drospirénone est pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol, librement soluble dans le dichlorométhane

Point de fusion : entre 198 °C et 203 °C.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception et démographie des études

L'efficacité contraceptive et l'innocuité de NEXTSTELLIS (estérol monohydraté / drospirénone 15/3 mg) ont été évaluées dans deux essais cliniques pivots de phase 3 (étude 302 et étude 301). Les deux essais étaient similaires dans leur conception (voir le Tableau 7). Le critère principal d'efficacité était le nombre de grossesses sous traitement évalué par l'indice de Pearl (IP) dans la population ITT (intention de traiter) de femmes âgées de 16 à 35 ans dans l'étude 302 et de 18 à 35 ans dans l'étude 301.

**Tableau 7: Résumé de la conception et des données démographiques sur les patientes pour les essais cliniques**

| N° de l'étude | Conception de l'essai   | Posologie, voie d'administration et durée (cycles de 28 jours)  | Nombre de sujets (n)       | Âge moyen (plage) (ans) |
|---------------|---|---|----------------------------|-------------------------|
| 302           | Phase 3, ouvert, un seul groupe, multicentrique (77 sites aux États-Unis et Canada) | Estérol monohydraté/ drospirénone 15/3 mg sous forme de comprimés dans des plaquettes alvéolées comprenant 24 comprimés actifs roses et quatre comprimés inactifs blancs.<br><br>Administration orale une fois par jour, 24 comprimés actifs suivis de 4 comprimés inactifs (intervalle sans hormones de 4 jours)<br><br>13 cycles consécutifs. | 1864<br>(femmes seulement) | 27,3<br>(16-50)         |

| N° de l'étude | Conception de l'essai   | Posologie, voie d'administration et durée (cycles de 28 jours)  | Nombre de sujets (n)       | Âge moyen (plage) (ans) |
|---------------|---|---|----------------------------|-------------------------|
| 301           | Phase 3, ouvert, un seul groupe, multicentrique<br>(69 sites en Europe et Russie) | Estérol monohydraté/ drospirénone 15/3 mg sous forme de comprimés dans des plaquettes alvéolées comprenant 24 comprimés actifs roses et quatre comprimés inactifs blancs.<br><br>Administration orale une fois par jour, 24 comprimés actifs suivis de 4 comprimés inactifs (intervalle sans hormones de 4 jours)<br><br>13 cycles consécutifs. | 1553<br>(femmes seulement) | 27,1<br>(18-49)         |

Dans l'étude 302, parmi les femmes âgées de 16 à 35 ans, environ 19,5% étaient afro-américaines / noires et 26% se sont déclarées hispaniques / latinos. Environ 22,5% des sujets avaient un IMC  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup>. Environ 58% des femmes étaient des débutantes de COC et environ 17% des sujets étaient de véritables nouvelles utilisatrices. La majorité des sujets (75,4%) n'avaient jamais fumé et <15% étaient des fumeuses actuelles. Dans l'étude 301, parmi les femmes âgées de 18 à 35 ans, environ 0,6% étaient des Afro-américaines / noires et 0,8% se sont déclarées hispaniques / latino-américains. Environ 5,5% des sujets avaient un IMC  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup>. Environ 40% des sujets étaient des débutantes de COC et environ 25% des sujets étaient de véritables nouvelles utilisatrices. La majorité des sujets (77,8%) n'avaient jamais fumé et <20% étaient des fumeuses actuelles.

## 14.2 Résultats des études

### Indice Pearl et analyses des tables de survie

Le critère principal d'efficacité était le nombre de grossesses sous traitement évalué par l'indice de Pearl dans la population ITT de femmes âgées de 16 à 35 ans dans l'étude C302 et de 18 à 35 ans dans l'étude C301, inclusivement, au moment de la sélection, ayant cycles à risque (cycles dans lesquels aucune autre méthode de contrôle des naissances et au cours desquels les sujets ont confirmé que des rapports sexuels avaient eu lieu). L'indice Pearl comprend également les femmes qui n'ont pas pris le médicament correctement. L'analyse des tables de survie fournit un taux cumulatif de grossesses sous traitement sur un an. Le critère secondaire d'efficacité incluait l'indice de Pearl dans la population ITT globale.

**Tableau 8: Résumé de l'analyse primaire et secondaire de l'Indice de Pearl (IC 95 %) chez les participantes de 16 à 35 ans avec des cycles à risque (population ITT)**

| Analyse primaire de l'Indice Pearl               |                                  |                          |                          |
|--|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|  | Données combinées<br>(16-35 ans) | Étude 301<br>(18-35 ans) | Étude 302<br>(16-35 ans) |
| Nombre de sujets avec au moins un cycle à risque | 2 837                            | 1 313                    | 1 524                    |
| Grossesses durant le traitement (n) *            | 31                               | 5                        | 26                       |

|  |  |                                  |                                  |
|--|--|----------------------------------|----------------------------------|
| Nombre de cycles à risque  | 26 455                                   | 13 692                           | 12 763                           |
| Indice Pearl (primaire) et IC 95%  | 1,52 (1,04, 2,16)                        | 0,47 (0,15, 1,11)                | 2,65 (1,73, 3,88)                |
| Analyse de la table de survie:<br>- Taux cumulé de grossesses sous traitement à 1 an (%) et IC 95% | 1,28 (0,83, 1,73)                        | 0,45 (0,19, 1,09)                | 2,06 (1,40, 3,04)                |
| - Probabilité de protection contraceptive jusqu'à 1 an de traitement                               | 98,8%                                    | 99,6%                            | 97,9%                            |
| <b>Analyse secondaire de l'Indice Pearl</b>  |  |                                  |                                  |
|  | <b>Données combinées<br/>(16-50 ans)</b> | <b>Étude 301<br/>(18-50 ans)</b> | <b>Étude 302<br/>(16-50 ans)</b> |
| Nombre de sujets avec au moins un cycle à risque   | 3 215                                    | 1 510                            | 1 705                            |
| Grossesses durant le traitement (n) *  | 33                                       | 5                                | 28                               |
| Nombre de cycles à risque  | 30 286                                   | 15 849                           | 14 437                           |
| Indice Pearl (primaire) et IC 95%  | 1,42 (0,98, 1,99)                        | 0,41 (0,13, 0,96)                | 2,52 (1,68, 3,64)                |

\* Grossesses avec une date estimée de conception pendant la période de traitement: du jour 1 (début de NEXTSTELLIS) à 7 jours après la dernière prise de NEXTSTELLIS (comprimé actif ou inactif), inclusivement.

### Indice Pearl selon le sous-groupe d'IMC

Aucune association significative entre l'efficacité contraceptive et l'IMC n'a été observée. Dans l'étude C302 (É.-U./Canada), les Indices de Pearl (IC 95 %) de 2,57 (1,57-3,97) et 2,94 (1,08-6,41) ont été calculés pour des participantes âgées entre 16 et 35 ans ayant un IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> et IMC entre 30 et 35 kg/m<sup>2</sup>, respectivement.

### Saignements

Dans les études 301 et 302 combinées, après l'incidence initiale de 27,1 % au cycle 1, l'incidence globale de métrorragies et/ou microrragies s'est établie entre 15 % et 20 % par cycle. La majorité des épisodes de métrorragies et/ou microrragies étaient des microrragies, impliquant qu'à chaque cycle, environ 90 % des participantes n'ont connu aucun épisode de saignements intermenstruels nécessitant une protection hygiénique.

La prévisibilité des saignements vaginaux peut s'exprimer par la survenue de saignements prévus, ou par l'absence complémentaire non désirée de saignements prévus. L'absence de saignements prévus est survenue chez 9,7 % à 11,3 % des participantes par cycle, impliquant que 88,7 % à 90,3 % des femmes ont eu leurs saignements de retrait comme prévu. Il y a eu en moyenne 4,9 à 5,6 jours de saignements de retrait/microrragie prévus par cycle, constitués d'un nombre égal de jours de saignements de retrait et de microrragie. Le nombre moyen de jours de saignements de retrait/microrragie dans les épisodes prévus était de 4,0 à 5,0 jours.

## 15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Études à dose unique

L'estérol a présenté une faible toxicité orale aiguë : une seule dose orale de 1000 mg/kg a été bien tolérée par des rates et des guenons.

#### Études à doses multiples

La toxicité à long terme de l'estérol, seul et en association avec la drospirénone, a été étudiée après l'administration orale quotidienne des doses suivantes.

**Tableau 9: Aperçu des études de toxicité à doses multiples menées avec l'estérol et l'estérol / drospirénone**

| Espèces  | N./Groupe | Mode d'administration | Période de traitement | Dose (mg/kg/jour)   |
|--|-----------|-----------------------|-----------------------|---|
| <b>Toxicité chronique (Estérol seul)</b>           |           |                       |                       |   |
| Souris   | 12F       | Oral (gavage)         | 2 semaines            | 3, 10, 30   |
| Souris   | 12F       | Oral (gavage)         | 4 semaines            | 0,03, 0,3, 3, <u>30</u>                                       |
| Souris   | 10F       | Oral (gavage)         | 13 semaines           | 0,3, 1, 3, 10   |
| Rat  | 10F       | Oral (gavage)         | 4 semaines            | 0, 5, <u>15</u> , 50, 150                                     |
| Rat  | 10F       | Oral (gavage)         | 13 semaines           | 0, 0,2, 0,6, 2, 6   |
| Rat  | 20F       | Oral (gavage)         | 26 semaines           | 0, 1,5, <u>5</u> , 15   |
| Singe  | 4F        | Oral (gavage)         | 4 semaines            | 0, 5, <u>15</u> , 20  |
| Singe  | 6F        | Oral (gavage)         | 13 semaines           | 0, <u>3</u> , 10, 30  |
| Singe  | 8F        | Oral (gavage)         | 39 semaines           | 0, 1, <u>3</u> , 10   |
| <b>Toxicité chronique (Estérol + drospirénone)</b> |           |                       |                       |   |
| Singe  | 5F        | Oral (gavage)         | 13 semaines           | <i>Estérol/Drospirénone</i><br>0/0, <u>3/0,6</u> , 10/2, 30/6 |

La concentration maximale sans effet nocif observé (NOAEL) la plus élevée est soulignée lorsque déterminée.

Les résultats liés au composé étaient généralement limités aux effets pharmacologiques attendus après l'administration d'une association œstrogène ou œstrogène / progestatif exogène.

Les changements observés après l'administration d'estérol seul comprenaient: des changements dans le poids des tissus reproducteurs, généralement accompagnés d'observations macroscopiques et/ou microscopiques (souris, rats, singes); diminution minimale à modérée des paramètres des globules rouges (souris, rats, singes) et diminution des paramètres des globules blancs (rats); diminution du poids du thymus, associée à une atrophie lymphoïde (souris, rats, singes); augmentation du poids du foie (souris, rats) accompagnée de changements microscopiques et diminution de la teneur en glycogène (singes); modifications des surrénales (souris, rats, singes). Aucune mortalité liée au traitement n'est survenue.

Toutes les observations étaient cohérentes avec les propriétés œstrogéniques de l'estérol et présentaient des preuves de réversibilité à l'arrêt du traitement, bien que le rétablissement complet des valeurs de base n'ait pas toujours été atteint.

Un spectre d'effets œstrogéniques, progestatifs et antiminéralocorticoïdes liés aux composés a été observé après l'administration de la combinaison à des guenons. L'hyperglycémie est considérée comme un événement indésirable et a été observée dans l'étude de toxicité à doses multiples avec la combinaison à des concentrations significativement plus élevées que la dose thérapeutique humaine. De plus, à des expositions excessivement supérieures à la dose thérapeutique humaine, des modifications histologiques ventriculaires, sans effets cliniques, ont été observées chez le singe après administration répétée de la combinaison. Les changements ventriculaires spontanés sont une observation courante dans la souche de singe utilisée dans l'étude et les observations sont peut-être liées au patrimoine génétique de cette espèce.

La surveillance toxico-cinétique a montré que, sur la base des valeurs  $ASC_{0-24}$ , la concentration maximale sans effet nocif observé (NOAEL) la plus élevée déterminée chez le rat après 26 semaines de traitement (5 mg / kg / jour) et chez le singe après 39 semaines de traitement (3 mg / kg / jour) a conduit à une exposition systémique 12 fois et 5,5 fois plus élevée que l'exposition humaine à la dose thérapeutique. La NOAEL déterminée chez le singe après 13 semaines de traitement par la combinaison (3 / 0,6 mg / kg / jour) a conduit à une exposition systémique 8 fois plus élevée que l'exposition humaine à l'estérol à la dose thérapeutique.

### **Pouvoir carcinogène**

Le pouvoir carcinogène de l'estérol a été évalué dans le cadre d'études de deux ans menées à des doses orales de 0, 0,125, 0,25, 0,5 et 1 mg/kg/jour chez des souris femelles, et de 0, 0,08, 0,27 et 0,8 mg/kg/jour chez des rates.

Aucun effet sur la survie des animaux n'a été observé après le traitement à l'estérol.

Les effets tumorigéniques de l'estérol chez la souris se sont manifestés par un incidence accrue de néoplasmes épithéliaux et stromaux dans l'utérus et le col de l'utérus à  $\geq 0,25$  mg/kg/jour et une incidence accrue de néoplasmes des glandes mammaires et de l'hypophyse à la dose la plus élevée (1 mg/kg/jour). Chez les rates, le traitement à l'estérol a donné lieu à une incidence accrue de carcinomes mammaires et d'adénocarcinomes à la dose la plus élevée seulement.

L'effet proliférateur néoplasique et non néoplasique de l'estérol dans les glandes mammaires, l'utérus/col de l'utérus et l'hypophyse chez les souris, et les glandes mammaires chez les rates, correspondent à ses propriétés œstrogéniques et à celles rapportées pour d'autres œstrogènes.

Aucune étude sur le pouvoir cancérigène n'a été menée sur la combinaison estérol/drospirénone.

### **Génotoxicité**

Le pouvoir mutagène de l'estérol a été étudié *in vitro* dans les souches *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA102 et la souche *Escherichia coli* WP2 uvrA à des concentrations maximales de 5000 µg/plaque. L'estérol a montré certains signes d'un

faible potentiel génotoxique non reproductible seulement dans la souche *Salmonella thyphimurium* TA102. La pertinence clinique de cette observation *in vitro* est inconnue.

L'estérol n'a provoqué aucune mutation génétique en l'absence ou la présence d'activation métabolique dans un essai sur lymphome de souris à des concentrations maximales de 1 mM.

Aucune activité génotoxique de l'estérol n'a été démontrée *in vivo* à des doses élevées (2000 mg/kg). Le résultat d'estérol était négatif dans le test du micronoyau de la moelle osseuse chez des rates suivant l'administration d'une dose orale de 2000 mg/kg. Dans un test des comètes, l'estérol n'a provoqué aucun dommage à l'ADN ni de cytotoxicité dans le foie ou le duodénum du rat.

La drospirénone n'a pas montré de génotoxicité dans la gamme de tests standards de génotoxicité ICH S2 (R1) et dans le test HGPRT. La drospirénone a augmenté la synthèse d'ADN non programmée dans les hépatocytes de rat mais non dans les hépatocytes humains. La pertinence clinique des observations dans les hépatocytes de rat est considérée discutable.

### **Toxicité pour la reproduction et le développement**

Le retour à la fertilité à l'arrêt du traitement a été démontré chez les rates (1,5 mg/kg/jour) sans effet sur l'accouplement, la fertilité, les indices de gestation ou les données d'implantation.

L'estérol a induit une toxicité maternelle et une embryotoxicité (perte totale de l'embryon ou avortement) dans des études sur le développement embryonnaire chez les rates (3 mg/kg/jour) et les lapines ( $\geq 0,15$  mg/kg/jour). On a observé des retards de développement fœtal chez les deux espèces, mais aucun signe de propriétés de tératogénéité.

Dans une étude sur le développement pré-/postnatal chez les rats, on a noté des difficultés de parturition et/ou l'absence de mise bas ( $\geq 0,5$  mg/kg/jour) entraînant la mortalité ou des sacrifices prématurés de femelles F0 et une réduction de la viabilité des rejetons au Jour 4 post-partum. Il n'y a eu aucune observation notable chez les animaux F1 à l'exception d'une légère baisse du gain de poids et de l'alimentation chez les mâles F1 ( $\geq 0,5$  mg/kg/jour).

La drospirénone montre des propriétés d'inhibition de l'ovulation et une activité antiandrogène, et on s'attendrait à une réduction de la fertilité dans une étude spécifique. Les effets de l'estérol/drospirénone sur le cycle œstral des guenons étaient réversibles.

La drospirénone administrée seule ou en combinaison avec l'EE à des rates gravides pendant le dernier stade de la gestation a causé la féminisation des fœtus mâles en raison de ses propriétés antiandrogènes. En conséquence, la DRSP / EE a entraîné une réduction des performances de reproduction des animaux F1 à une dose de 45 / 0,45 mg / kg / jour.

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

## RENSEIGNEMENTS POUR LA PATIENTE SUR LE MÉDICAMENT

### NEXTSTELLIS

#### Comprimés d'estérol monohydraté et de drospirénone

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

#### Mises en garde et précautions importantes

- Le tabagisme augmente les risques d'effets graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge, en particulier à partir de 35 ans, et avec le nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les fumeuses âgées de plus de 35 ans ne devraient pas utiliser NEXTSTELLIS.
- Les contraceptifs oraux NE PROTÈGENT PAS des infections transmissibles sexuellement (ITS), incluant le VIH/SIDA. Pour se protéger des ITS, il est conseillé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane ET prendre vos contraceptifs oraux.

#### Pourquoi NEXTSTELLIS est-il utilisé?

NEXTSTELLIS est utilisé pour prévenir la grossesse chez les femmes:

- âgées de 16 à 50 ans
- ayant eu leur premier cycle menstruel (menstruations).

#### Comment NEXTSTELLIS agit-il?

NEXTSTELLIS est une pilule contraceptive. Il est considéré comme un contraceptif oral combiné, car il contient deux hormones sexuelles féminines: l'estérol monohydraté et la drospirénone. L'hormone estérol monohydraté est fabriqué à partir de plantes. Il a été démontré que NEXTSTELLIS est efficace pour prévenir la grossesse lorsqu'il est pris tel qu'indiqué par votre professionnel de la santé.

Les contraceptifs oraux combinés, comme NEXTSTELLIS, agissent de deux façons:

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

#### Efficacité de NEXTSTELLIS:

Les résultats de deux essais cliniques montrent qu'environ 1 femme sur 100 pourraient devenir enceinte au cours de la première année d'utilisation de NEXTSTELLIS. Le risque de grossesse augmente si NEXTSTELLIS n'est pas utilisé correctement.

Les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup> n'ont pas été étudiées dans les essais cliniques. On ne sait pas dans quelle mesure NEXTSTELLIS est

efficace à prévenir la grossesse chez ces femmes.

#### Autres moyens de prévenir la grossesse:

Il existe d'autres méthodes contraceptives, qui sont généralement moins efficaces que les pilules contraceptives. Si elles sont utilisées correctement, l'efficacité des autres méthodes contraceptives est satisfaisante pour de nombreuses femmes. Le tableau suivant présente les taux de grossesse pour différentes méthodes contraceptives. Le taux de grossesse est le nombre de femmes sur 100 qui tombent enceintes en une année.

#### Grossesses rapportées pour 100 femmes par année:

|  |                |
|--|----------------|
| Contraceptif oral combinée                 | moins de 1 à 3 |
| Dispositif intra-utérin (DIU)              | moins de 1 à 6 |
| Préservatif et mousse ou gel spermicide    | 1 à 6          |
| Minipilule                                 | 3 à 6          |
| Préservatif                                | 2 à 12         |
| Diaphragme avec mousse ou gel spermicide   | 3 à 18         |
| Spermicide                                 | 3 à 21         |
| Éponge avec spermicide                     | 3 à 28         |
| Capot cervical avec spermicide             | 5 à 18         |
| Abstinence périodique (rythme), tous types | 2 à 20         |
| Aucune méthode contraceptive               | 60 à 85        |

Les taux de grossesse varient, car certaines personnes n'utilisent pas les méthodes contraceptives aussi soigneusement ou aussi régulièrement que nécessaire. Ceci ne s'applique pas aux DIU, puisqu'ils sont implantés dans l'utérus. Si vous utilisez votre méthode contraceptive régulièrement et avec soin, les taux de grossesse devraient être plus faibles. Certaines méthodes contraceptives demandent plus d'efforts que prendre un seul comprimé chaque jour.

#### **Quels sont les ingrédients de NEXTSTELLIS?**

Ingrédients médicinaux : estérol monohydraté et drospirénone

Ingrédients non médicinaux :

- Comprimés roses (actifs) : huile de coton hydrogénée, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer rouge (E172), lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, povidone, glycolate sodique d'amidon, talc, dioxyde de titane (E171)
- Comprimés blancs (inactifs) : huile de coton hydrogénée, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium (E572), amidon de maïs, talc, dioxyde de titane (E171)

#### **NEXTSTELLIS est offert dans les formes posologiques suivantes :**

- Comprimés roses : 15 mg d'estérol monohydraté et 3 mg de drospirénone
- Comprimés blancs : aucun ingrédient actif

#### **Ne prenez pas NEXTSTELLIS si :**

- Vous êtes allergique à l'un ou l'autre de ses ingrédients;
- Vous avez ou avez eu un caillot sanguin dans les jambes (thrombose veineuse profonde), les poumons (embolie pulmonaire) ou ailleurs dans votre corps;
- Vous avez des facteurs de risque de caillots sanguins tels que :

- Haute pression sanguine sévère ou non maîtrisée (hypertension);
- Un des troubles de la coagulation sanguine suivants:
  - mutation du facteur V Leiden
  - résistance à la protéine C activée (PCA)
  - carence en antithrombine-III
  - carence en protéine C
  - carence en protéine S
  - hyperhomocystéinémie
  - mutation G20210A de la prothrombine
  - anticorps antiphospholipides
- Vous avez une quantité inhabituelle de lipoprotéines dans votre sang;
- Vous souffrez de diabète avec complications;
- Vous êtes âgée de plus de 50 ans;
- Vous avez trop de graisse corporelle (vous êtes obèse);
- Vous avez des antécédents familiaux de caillots sanguins;
- Vous avez eu ou aurez une chirurgie majeure (y compris aux jambes, au bassin ou au système nerveux);
- Vous ne pouvez pas vous lever ou bouger pour de longues périodes, y compris un alitement prolongé;
- Vous avez plus de 35 ans et vous fumez;
- Vous avez eu un AVC ou une crise cardiaque;
- Vous avez ou avez eu une maladie coronarienne (y compris l'angine de poitrine) ou un trouble pouvant être un premier signe d'accident vasculaire cérébral (comme un mini-AVC, un accident ischémique transitoire, des douleurs à la poitrine);
- Vous avez une maladie cardiaque valvulaire avec complications;
- Vous avez une maladie rénale;
- Vous avez une maladie surrénale;
- Vous avez ou pourriez avoir un cancer du sein;
- Vous avez un cancer de l'utérus, ou un autre cancer sensible aux hormones;
- Vous avez des saignements vaginaux anormaux d'origine inconnue;
- Vous avez une maladie du foie;
- Vous avez ou avez eu une tumeur au foie, même bénigne;
- Vous avez ou avez eu une jaunisse (la peau ou le blanc des yeux jaunit). Cette jaunisse était peut-être liée à d'autres médicaments que vous preniez ou elle est peut-être survenue pendant une grossesse;
- Vous avez un trouble des vaisseaux sanguins oculaires causant une perte de la vue;
- Vous êtes ou croyez être enceinte;
- Vous avez ou avez eu des migraines avec ou sans aura focale (éclairs de lumière, taches aveugles et autres changements de vision);
- Vous avez ou avez eu une inflammation du pancréas (pancréatite) et un taux élevé de gras (triglycérides) dans le sang.

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

- vous avez des antécédents de dépression
- vous avez des antécédents de maladie rénale
- vous avez des antécédents de maladie du foie
- vous avez des antécédents de maladie surrénale

- vous souffrez d'obésité
- vous avez eu ou aurez une chirurgie majeure
- vous souffrez d'hypertension
- vous avez des antécédents familiaux ou souffrez vous-même de diabète
- vous avez des migraines ou des maux de tête sévères
- vous avez l'hépatite C et prenez des médicaments pour la traiter
- vous avez des antécédents familiaux de caillots sanguins
- vous avez des fibromes utérins (tumeurs bénignes de l'utérus)
- vous avez une maladie inflammatoire de l'intestin, comme la maladie de Crohn ou une colite ulcéreuse
- vous souffrez de drépanocytose. C'est une maladie qui affecte l'hémoglobine, une molécule dans les globules rouges qui fournit de l'oxygène dans tout le corps.
- vous souffrez du syndrome hémolytique et urémique. Il s'agit d'une dégradation anormale des cellules sanguines qui peuvent bloquer les reins.
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé. Il s'agit d'une maladie du système immunitaire.
- vous souffrez de cholestase. Il s'agit d'une condition qui diminue la sécrétion de bile par le foie.
- vous avez des antécédents de convulsions ou souffrez d'épilepsie
- vous souffrez d'angio-œdème héréditaire ou vous avez eu des épisodes d'enflure dans des parties du corps comme les mains, les pieds, le visage, les yeux ou les voies respiratoires.
- vous avez des problèmes avec les valves de votre cœur et / ou avez un rythme cardiaque irrégulier
- vous souffrez de porphyrie. Il s'agit d'une maladie des pigments du sang qui se transmet dans les familles (héréditaire)
- vous souffrez d'un trouble de la peau appelé chloasma (hyperpigmentation)
- vous suivez actuellement un traitement quotidien à long terme pour une maladie chronique avec l'un de ces médicaments:
  - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pris à long terme pour le traitement de l'arthrite ou d'autres problèmes
  - Diurétiques antikaliurétiques
  - Suppléments de potassium
  - Inhibiteurs de l'ECA ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II pour le traitement de l'hypertension
  - Héparine

#### **Autres mises en garde à connaître :**

##### **Caillot sanguin dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau**

Les femmes qui utilisent une méthode contraceptive contenant des hormones sont plus à risque de développer des caillots sanguins. Les caillots sanguins sont l'effet secondaire grave le plus courant des contraceptifs oraux. Le risque de formation de caillots est plus élevé dans la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal. Le risque est aussi plus élevé si une femme redémarre la même ou une nouvelle méthode contraceptive hormonale. Des caillots peuvent survenir dans de nombreuses parties du corps et peuvent entraîner la cécité ou une altération de la vision ainsi que des lésions ou la perte d'un membre et la mort.

Si vous présentez l'un des symptômes ci-dessous pendant la prise de NEXTSTELLIS, contactez immédiatement votre professionnel de la santé. Ce sont des signes de caillots sanguins.

- douleur vive dans la poitrine
- tousser du sang
- essoufflement soudain
- douleur écrasante ou lourdeur dans la poitrine
- rythme cardiaque irrégulier
- maux de tête sévères soudains ou qui s'aggravent
- sentiment d'avoir le ventre plein
- vomissements
- étourdissements, difficulté à marcher
- évanouissements, convulsions
- anxiété, confusion
- troubles de la vision
- troubles de la parole
- douleur et/ou enflure du mollet
- faiblesse ou engourdissement du visage, du bras ou de la jambe
- douleur soudaine, enflure et légère décoloration bleue ou rouge d'un bras ou d'une jambe
- inconfort irradiant dans le dos, la mâchoire, la gorge ou l'estomac

### **Cancer :**

L'utilisation de pilules contraceptives peut augmenter le risque de certains cancers, y compris le cancer du sein, du col de l'utérus et du foie.

### **Cancer du sein**

Le risque de cancer du sein chez la femme augmente avec l'âge. Il augmente aussi s'il y a des antécédents familiaux de cancer du sein, c'est-à-dire si votre mère ou votre sœur ont actuellement ou ont eu un cancer du sein. D'autres facteurs augmentant votre risque de cancer du sein sont l'obésité, le fait de ne jamais avoir eu d'enfant ou d'avoir votre première grossesse à terme à un âge avancé.

Si vous avez actuellement un cancer du sein ou si vous en avez eu un par le passé, n'utilisez pas de pilules contraceptives. Les hormones contenues dans ces pilules peuvent avoir un effet sur certains cancers.

Certaines femmes utilisant des contraceptifs oraux peuvent avoir un risque plus élevé de développer un cancer du sein avant la ménopause. Ces femmes peuvent avoir utilisé des pilules contraceptives pendant une longue période (plus de huit ans) ou avoir commencé à utiliser des pilules contraceptives à un jeune âge.

Chez un petit nombre de femmes, l'utilisation de pilules contraceptives peut accélérer la progression d'un cancer du sein qui n'a pas encore été détecté. Le dépistage précoce du cancer du sein peut réduire l'effet du cancer sur l'espérance de vie d'une femme. Les risques de cancer du sein liés à l'utilisation de la pilule contraceptive semblent faibles. Cependant, vous devriez demander à un professionnel de la santé d'examiner vos seins au moins une fois par an.

Lors de la prise de NEXTSTELLIS, examinez vos seins régulièrement. Consultez votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements, tels que:

- Capitonage ou affaissement de la peau,

- Changements du mamelon, ou
- Toute bosse que vous pouvez voir ou sentir.

### **Cancer du col de l'utérus**

Les femmes qui utilisent des pilules contraceptives peuvent avoir un risque plus élevé de développer un cancer du col de l'utérus. Cela peut cependant être dû à d'autres raisons, comme une infection par le virus du papillome humain (VPH). Le VPH est un facteur de risque important du cancer du col de l'utérus. Il est possible que les pilules contraceptives puissent aussi causer ces cancers.

### **Cancer du foie**

Le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) et les tumeurs du foie peuvent être liés aux contraceptifs oraux. Le risque de cancer du foie augmente avec la durée d'utilisation de ces pilules. Cependant, les tumeurs hépatiques sont extrêmement rares. Si vous ressentez une douleur abdominale sévère ou localisez une bosse dans votre abdomen, contactez immédiatement votre professionnel de la santé.

N'utilisez pas NEXTSTELLIS si vous avez des antécédents de tumeurs hépatiques (cancéreuses ou non cancéreuses).

### **Maladie de la vésicule biliaire**

Le risque de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale est plus élevé chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux. Le risque est plus élevé dans la première année d'utilisation et augmente avec la durée d'utilisation.

### **Saignements vaginaux**

Des saignements ou des pertes inter-menstruels surviennent parfois chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux, y compris NEXTSTELLIS. Il s'agit de sang s'écoulant du vagin entre les règles. Ils sont plus susceptibles de se produire dans les premiers mois suivant le début de l'utilisation d'une pilule contraceptive. Si le saignement est abondant ou ne s'arrête pas, contactez votre professionnel de la santé.

Pendant la prise de NEXTSTELLIS, vous pourriez ne pas avoir vos règles à chaque mois. Si vous n'avez pas pris NEXTSTELLIS selon les directives de votre professionnel de la santé, vous devriez passer un test de grossesse. Ce test permettra d'écarter la grossesse comme cause de l'absence de règles.

### **Grossesse, allaitement, fausses couches et avortements:**

#### **Utilisation pendant la grossesse**

Les pilules contraceptives ne doivent pas être prises par les femmes enceintes. Arrêtez de prendre NEXTSTELLIS si vous tombez enceinte. Vous devriez vérifier auprès de votre professionnel de la santé les risques de tout médicament pris pendant la grossesse pour votre enfant à naître.

#### **Utilisation après une grossesse, une fausse couche ou un avortement**

Votre professionnel de la santé vous dira quand commencer à utiliser NEXTSTELLIS après un accouchement, une fausse couche ou un avortement.

#### **Grossesse après l'arrêt de NEXTSTELLIS**

Vous aurez vos menstruations lorsque vous arrêterez d'utiliser NEXTSTELLIS. Attendez la

fin de vos prochaines règles avant de tomber enceinte. Cela aidera à mieux dater la grossesse. Discutez avec votre professionnel de la santé des autres moyens de contraception que vous pouvez utiliser pendant cette période.

### **Allaitement**

Si vous allaitez, discutez avec votre professionnel de la santé avant de commencer à utiliser la pilule contraceptive. Il vous recommandera d'autres types de contraception pour remplacer votre contraceptif oral jusqu'à ce que vous cessiez d'allaiter. Les hormones contenues dans le comprimé peuvent diminuer la quantité et la qualité de votre lait. Cependant, cela ne se produira pas si vous attendez après le début de l'allaitement pour commencer à prendre le contraceptif oral.

### **Maladies de la peau**

Un chloasma peut se développer pendant que vous utilisez NEXTSTELLIS. Ceci prend la forme de taches brun jaunâtre sur la peau, en particulier sur le visage. Il est plus probable que cela se produise si vous avez déjà eu un chloasma gravidarum. Il s'agit de l'apparition de ces plaques sur la peau du visage pendant la grossesse, et est communément appelé « masque de grossesse ». Si vous avez ou avez eu un chloasma, évitez de vous exposer trop longtemps au soleil pendant l'utilisation de NEXTSTELLIS.

### **Opération**

Informez votre professionnel de la santé si vous devez subir une intervention chirurgicale. Il se peut que vous deviez arrêter d'utiliser NEXTSTELLIS un mois avant la chirurgie ou pendant un allaitement prolongé. Vous devrez peut-être attendre au moins deux semaines après la chirurgie avant de reprendre l'utilisation de NEXTSTELLIS.

### **Examens et tests**

Avant de prendre NEXTSTELLIS, vous devrez passer des examens et des tests. Votre professionnel de la santé procédera à un examen physique. Il examinera vos seins, votre foie, vos bras et vos jambes. Il effectuera un examen pelvien comprenant un test PAP. Il vous posera également des questions sur vos antécédents médicaux et ceux de vos proches. Il mesurera également votre pression sanguine et fera des tests sanguins.

Pendant la prise de NEXTSTELLIS, vous devrez passer des examens réguliers avec votre professionnel de la santé. Votre premier examen devrait avoir lieu environ trois mois après le début de NEXTSTELLIS. Par la suite, vous verrez votre professionnel de la santé environ une fois par an. Lors de ces visites, il procédera à des examens physiques et internes. Il mesurera également votre pression sanguine et fera des tests sanguins.

Si vous devez passer des analyses de laboratoire, assurez-vous d'informer votre professionnel de la santé que vous prenez NEXTSTELLIS. Les pilules contraceptives peuvent affecter certains tests sanguins.

### **NEXTSTELLIS peut ne pas fonctionner aussi bien qu'il le devrait pour éviter une grossesse si vous:**

- oubliez des comprimés,
- ne prenez pas vos comprimés selon les directives de votre professionnel de la santé,
- avez des problèmes gastro-intestinaux, ou
- prenez certains médicaments.

Si cela se produit, vous devez utiliser une autre méthode contraceptive, comme les condoms (méthode barrière). Utilisez cette méthode tout en prenant NEXTSTELLIS jusqu'à ce que vous commenciez une nouvelle plaquette de NEXTSTELLIS.

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

**Les produits suivants peuvent interagir avec NEXTSTELLIS :**

- médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie tels : lamotrigine, primidone, phénobarbital, éthosuximide, rufinamide, phénytoïne, barbituriques, carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate et felbamate;
- médicaments utilisés pour traiter la tuberculose tels que : rifampine et rifabutine;
- médicaments utilisés pour traiter les infections par le VIH tels que : éfavirenz, ritonavir, atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, (fos)amprénavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, bocéprévir, étravirine, nelfinavir et néviparine;
- agonistes  $\alpha$ -2 adrénergiques, y compris la clonidine;
- médicaments pour traiter les infections par le virus de l'hépatite C tels que : ombitasvir, paritaprévir, ritonavir, avec ou sans dasabuvir et télaprevir;
- médicaments pour traiter les infections bactériennes tels que : érythromycine, ampicilline, cotrimoxazole, pénicilline, chloramphénicol, néomycine, nitrofurantoïne, sulfamides, tétracyclines, troléandomycine et métronidazole;
- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques tels que : fluconazole, itraconazole, kétoconazole, voriconazole, clarithromycine et griséofulvine;
- médicaments utilisés pour baisser le taux de cholestérol, y compris le clofibrate;
- médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins;
- millepertuis, un produit à base de plantes utilisé pour traiter la dépression et d'autres conditions;
- médicaments utilisés pour traiter le diabète, y compris l'insuline et les médicaments oraux qui abaissent le taux de sucre dans le sang;
- médicaments qui aident à dormir ou à se détendre tels que : benzodiazépines, chlordiazépoxyde, lorazépam, oxazépam, diazépam, phénothiazines, réserpine, barbituriques, hydrate de chloral, glutéthimide, méprobamate;
- médicaments utilisés pour traiter la dépression, y compris la clomipramine;
- médicaments utilisés pour traiter la fièvre, la douleur ou l'inflammation tels que : acétaminophène, AAS, antipyrine, mépéridine, prednisone et phénylbutazone;
- médicaments utilisés pour traiter les allergies;
- médicaments utilisés pour traiter les migraines;
- acide folique et vitamines E et B<sub>12</sub>;
- médicaments utilisés pour aider à prévenir le rejet d'organe, y compris la cyclosporine;
- médicament utilisé pour aider à traiter les saignements appelé acide aminocaproïque;
- médicaments utilisés pour traiter les maladies pulmonaires telles que l'asthme et la MPOC (bronchite, emphysème), y compris la théophylline;
- médicaments utilisés pour ralentir la fréquence cardiaque, y compris l'isoprotérénol;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle tels : guanéthidine, méthyldopa, bêtabloquants, réserpine, diltiazem et vérapamil;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension dans les vaisseaux sanguins entre le cœur et les poumons (hypertension pulmonaire), y compris le bosentan;
- médicaments utilisés pour aider à prévenir les nausées et les vomissements après une chimiothérapie, y compris l'aprépitant;

- jus de pamplemousse

Les antiacides peuvent affecter la façon dont NEXTSTELLIS est absorbé par votre corps. Si vous devez utiliser des antiacides, comme TUMS, prenez-les 2 heures avant ou 2 heures après NEXTSTELLIS.

Les effets de la caféine et de l'alcool peuvent également être amplifiés, puisque les pilules contraceptives affectent la façon dont ils sont métabolisés.

### **Comment prendre NEXTSTELLIS :**

#### **1. Assurez-vous de lire ces instructions :**

- 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 du meilleur jour pour prendre votre premier comprimé. Choisissez un moment de la journée qui sera facile à se rappeler.

#### **3. Regardez votre plaquette de comprimés:**

- La plaquette de comprimés de NEXTSTELLIS contient:
  - 24 comprimés roses. Ces comprimés contiennent les hormones à prendre pendant 24 jours.
  - 4 comprimés blancs. Ils ne contiennent aucune hormone et sont considérés comme inactifs. Ces comprimés doivent être pris pendant 4 jours.
- Regardez votre plaquette de comprimés pour voir:
  - à quel endroit commencer à prendre des comprimés; et
  - l'ordre dans lequel les prendre. Suivez les flèches.

#### **4. Le premier jour de votre cycle menstruel (saignement) est le jour 1 de votre cycle.**

Votre professionnel de la santé pourrait vous conseiller de commencer à prendre les comprimés le jour 1 ou le premier dimanche suivant le début de vos règles. Si vos règles débutent un dimanche, commencez le même jour.

5. Prenez un comprimé à peu près à la même heure chaque jour pendant 28 jours.

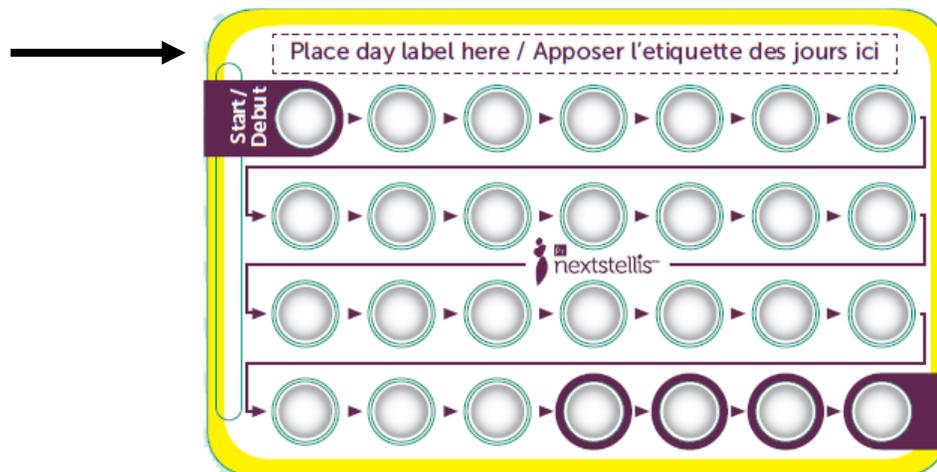
Commencez une nouvelle plaquette le jour suivant, **SANS SAUTER DE JOURS**. Vos règles devraient commencer pendant les quatre derniers jours d'utilisation de la plaquette.

6. Pour celles qui commencent au jour 1, prenez l'étiquette de jour qui correspond au premier jour de vos règles, soit le jour où vous commencez à avoir des pertes ou des saignements. Si vous commencez le dimanche (votre professionnel de la santé vous a conseillé de commencer à prendre NEXTSTELLIS le dimanche suivant le début de vos règles), prenez l'étiquette de jour qui commence par le dimanche.

| nextstellis |          |          |          |          |          |          |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| MO / Lun    | TU / Mar | WE / Mer | TH / Jeu | FR / Ven | SA / Sam | SU / Dim |
| TU / Mar    | WE / Mer | TH / Jeu | FR / Ven | SA / Sam | SU / Dim | MO / Lun |
| WE / Mer    | TH / Jeu | FR / Ven | SA / Sam | SU / Dim | MO / Lun | TU / Mar |
| TH / Jeu    | FR / Ven | SA / Sam | SU / Dim | MO / Lun | TU / Mar | WE / Mer |
| FR / Ven    | SA / Sam | SU / Dim | MO / Lun | TU / Mar | WE / Mer | TH / Jeu |
| SA / Sam    | SU / Dim | MO / Lun | TU / Mar | WE / Mer | TH / Jeu | FR / Ven |
| SU / Dim    | MO / Lun | TU / Mar | WE / Mer | TH / Jeu | FR / Ven | SA / Sam |

Peel the sticker off for the day you start your tablets. Place the sticker in the space labelled 'Place day label here'. Make sure it lines up with the tablets. This sticker will help to remind you to take your tablet every day. / Retirez l'autocollant du jour où vous débutez vos comprimés. Collez-le sur l'espace réservé pour qu'il s'aligne avec les comprimés. Cet autocollant vous rappellera de prendre votre comprimé chaque jour.

7. Collez l'étiquette des jours le long du bord supérieur de la plaquette. L'étiquette sera placée par-dessus la mention « Apposer l'étiquette des jours ici ». Cet autocollant vous aidera à vous rappeler de prendre votre comprimé chaque jour.



### 8. Prendre NEXTSTELLIS:

- Prenez NEXTSTELLIS exactement comme indiqué par votre professionnel de la santé.
- Prenez un comprimé chaque jour à peu près à la même heure.
- Prenez NEXTSTELLIS avec ou sans nourriture.
- Commencez à prendre NEXTSTELLIS soit au :
  - Jour 1 de vos règles. C'est ce qu'on appelle « Début au jour 1 »; ou au
  - Premier dimanche après le début de vos règles. C'est ce qu'on appelle le « début le dimanche ». Si vos règles commencent le dimanche, commencez le même jour.
- Prenez NEXTSTELLIS selon cet horaire :
  - i. 1 comprimé rose chaque jour pendant 24 jours de suite. Vous devez toujours commencer une plaquette par un comprimé rose. Vous devez toujours prendre tous les comprimés roses en premier.
  - ii. Ensuite, prenez 1 comprimé blanc chaque jour pendant 4 jours de suite.
  - iii. Commencez la nouvelle plaquette le jour suivant votre dernier comprimé blanc. Prenez un comprimé par jour. N'attendez aucun jour entre les plaquettes. Suivez le calendrier ci-dessus avec chaque plaquette de NEXTSTELLIS.

- Assurez-vous d'utiliser tous les comprimés de chaque plaquette.
- Ne sautez aucun jour. Il n'est pas nécessaire d'arrêter de prendre NEXTSTELLIS pour une période de repos.
- Ne sautez pas de comprimés même si vous avez des taches ou des saignements entre les menstruations ou si vous avez mal au cœur.
- Ne sautez pas de comprimés même si vous n'avez pas de relations sexuelles régulières.

Si vous commencez NEXTSTELLIS après le jour 1 de vos règles (début le dimanche):

- Utilisez une méthode contraceptive barrière supplémentaire (par exemple le condom) pendant les 7 premiers jours de votre premier cycle de NEXTSTELLIS.

Vous remarquerez peut-être des saignements 2 à 4 jours après la prise du dernier comprimé rose. Le saignement peut ne pas être fini avant de commencer la plaquette suivante. Ceci est normal. Si cela se produit, n'arrêtez pas de prendre NEXTSTELLIS. Ces symptômes disparaissent généralement d'eux-mêmes. S'ils continuent, consultez votre professionnel de la santé.

Il se pourrait que n'avez pas vos règles pendant que vous prenez NEXTSTELLIS. Si vous avez eu des règles régulières par le passé et que vous n'avez pas de règles pendant deux cycles ou plus, vous pourriez être enceinte. Contactez votre professionnel de la santé si cela se produit.

Si vous vomissez dans les 4 heures suivant la prise d'un comprimé rose, prenez **un nouveau comprimé dès que possible**. Un nouveau comprimé doit être pris dans les 24 heures suivant l'heure de prise habituelle. Prenez le comprimé suivant à l'heure de la dose habituelle. Si plus de 24 heures se sont écoulées depuis la prise du dernier comprimé, voir « **Dose oubliée** » ci-dessous pour plus d'instructions.

#### **Passer à NEXTSTELLIS après avoir utilisé une autre méthode contraceptive :**

- Après tout changement de méthode contraceptive, utilisez toujours une deuxième méthode contraceptive (par exemple le condom) pendant les 7 premiers jours de la prise de NEXTSTELLIS.
- Si vous preniez une autre pilule contraceptive orale combinée, parlez à votre professionnel de la santé pour savoir quand commencer à prendre NEXTSTELLIS.
- Si vous preniez la minipilule contraceptive (progestative uniquement), commencez à prendre NEXTSTELLIS dès le lendemain.
- Si vous utilisiez un type de contraceptif implanté, commencez à prendre NEXTSTELLIS le jour du retrait de l'implant.
- Si vous utilisiez une méthode contraceptive par injection, commencez à prendre NEXTSTELLIS le jour de la prochaine injection.

#### **Dose habituelle :**

Prenez un (1) comprimé par jour, en commençant par les comprimés roses. Puis, quand les 24 comprimés roses ont tous été pris, prenez un comprimé blanc par jour pendant 4 jours.

#### **Surdosage :**

La prise d'un trop grand nombre de comprimés à la fois peut causer des nausées, des vomissements et des saignements vaginaux chez la femme.

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous prenez soin, avez pris une trop grande quantité de NEXTSTELLIS, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service d'urgence de votre hôpital ou le centre antipoison de votre région même si vous n'avez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

**Si vous oubliez un comprimé rose, vous pourriez devenir enceinte.** Plus vous oubliez de comprimés, plus vous risquez de devenir enceinte, surtout si vous oubliez les premiers ou les derniers comprimés roses de votre plaquette.

L'oubli de comprimés pourrait provoquer des pertes et de légers saignements, même si vous prenez les comprimés oubliés.

Le tableau suivant montre ce que vous devez faire si vous oubliez de prendre un ou plusieurs comprimés. Faites correspondre le nombre de comprimés oubliés au moment du début de la prise de comprimés. Si vous avez oublié un comprimé rose ou plus et que vous n'avez pas vos règles le mois suivant, vous pourriez être enceinte. Dans ce cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

| Début le dimanche   | Début un autre jour que le dimanche   |
|---|---|
| <b>Oubli d'un (1) comprimé rose</b>   |   |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>Prenez-le aussitôt que vous y pensez et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux comprimés le même jour.</li> <li>Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'à la fin de la plaquette.</li> </ol>   |   |
| <b>Oubli de deux comprimés roses ou plus (2 ou plus) de suite (du jour 1 au jour 17)</b>  |   |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>Prenez le dernier comprimé oublié dès que possible puis le comprimé suivant à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux comprimés le même jour.</li> <li>Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit terminée (un comprimé oublié ou plus resteront dans la plaquette).</li> <li><b>Utilisez une méthode contraceptive barrière (comme le condom) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés.</b></li> </ol> <p>Vous pourriez être enceinte si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>vous avez oublié des comprimés pendant le jour 1 au jour 7, et</li> <li>vous avez eu des relations sexuelles non protégées pendant les sept jours précédant le premier comprimé oublié. Avertissez votre professionnel de la santé immédiatement.</li> </ul> |   |
| <b>Oubli de deux comprimés roses ou plus (2 ou plus) de suite (du jour 18 au jour 24)</b>   |   |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>Prenez le dernier comprimé oublié dès que possible puis le comprimé suivant à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux comprimés le même jour.</li> <li>Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche suivant.</li> <li>Le dimanche, jetez la plaquette avec les comprimés manqués et commencez tout de suite une nouvelle plaquette.</li> </ol>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>Prenez le dernier comprimé oublié dès que possible puis le comprimé suivant à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux comprimés le même jour.</li> <li>Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que les comprimés roses actifs soient épuisés.</li> <li>Jetez les quatre comprimés blancs et commencez immédiatement une nouvelle plaquette.</li> </ol> |

|   |   |
|---|---|
| <p><b>4. Utilisez une méthode contraceptive barrière supplémentaire (comme le condom) jusqu'à ce que vous ayez pris 7 comprimés roses d'affilée.</b></p> <p>Vous pourriez ne pas avoir vos règles ce mois-ci.</p> <p><b>Si vous n'avez pas de règles pendant deux cycles, vous pourriez être enceinte. Contactez votre professionnel de la santé immédiatement.</b></p> | <p><b>4. Utilisez une méthode contraceptive barrière supplémentaire (comme le condom) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours suivant l'oubli du comprimé.</b></p> <p>Vous pourriez ne pas avoir vos règles ce mois-ci.</p> <p><b>Si vous n'avez pas de règles pendant deux cycles, vous pourriez être enceinte. Contactez votre professionnel de la santé immédiatement.</b></p> |
| <p><b>Oubli d'un comprimé blanc inactif ou plus</b></p>   |   |
| <p>Sautez les comprimés oubliés et continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit terminée. Aucune méthode contraceptive supplémentaire n'est requise.</p>   |   |

**Si vous n'êtes pas certaine de la quantité ou la couleur des comprimés manqués:**

- Utilisez une méthode contraceptive barrière (comme le condom) jusqu'à ce que vous ayez pris des comprimés roses pendant 7 jours.

**Assurez-vous de toujours avoir sous la main:**

- Une plaquette de comprimés supplémentaire entière;
- Des méthodes contraceptives supplémentaires qui ne sont pas à base d'hormones, comme les condoms en latex ou en polyuréthane et la mousse ou le gel spermicide. Vous aurez besoin d'une méthode contraceptive supplémentaire si vous oubliez de prendre des comprimés et dans certaines autres situations. Communiquez toujours avec votre professionnel de la santé si vous ne savez pas si vous devez utiliser une méthode contraceptive supplémentaire.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NEXTSTELLIS?**

En prenant NEXTSTELLIS, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Maux de tête
- Acné
- Changements de couleur de la peau, bosses rouges sur la peau
- Sensation de brûlure ou de picotements sur la peau
- Excès de poils sur le visage, la poitrine, l'abdomen ou les jambes
- Douleur, sensibilité, enflure ou changement de couleur des seins
- Diminution de la libido
- Changement de poids
- Nausées et vomissements
- Douleur abdominale ou au dos
- Troubles du sommeil tels que l'insomnie ou la somnolence
- Étourdissements
- Bouffées de chaleur
- Constipation
- Diarrhée

- Selles noires ou contenant du sang
- Brûlures d'estomac
- Infection des voies urinaires
- Symptômes de la grippe
- Infections des voies respiratoires, y compris bronchite, écoulement nasal, nez bouché, mal de gorge
- Yeux secs
- Perte de cheveux
- Ecchymoses
- Spasmes de la vessie
- Haute ou basse pression sanguine

| <b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>   |  |                   |   |
|---|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet   | Communiquez avec votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
|   | Uniquement si l'effet est sévère                 | Dans tous les cas |   |
| <b>RARE</b>   |  |                   |   |
| <b>Thromboembolie artérielle, infarctus du myocarde :</b><br>(caillot sanguin dans une artère, crise cardiaque): douleur soudaine, inconfort, pression, lourdeur, ou sensation de serrement à l'épaule, la poitrine, au bras ou sous le sternum; inconfort irradiant au dos, à la mâchoire, à la gorge, à un bras, à l'estomac, sensation d'avoir le ventre plein, d'indigestion ou d'étouffement; sueurs, nausées, vomissements ou étourdissements; faiblesse extrême, anxiété ou essoufflement; battements du cœur rapides ou irréguliers |  |                   | X   |
| <b>Changements de comportement et d'humeur :</b><br>agitation, y compris comportement agressif ou hostilité, altération du désir sexuel ou de l'activité sexuelle, augmentation de la prise de nourriture, stress   | X  |                   |   |
| <b>Masses dans un sein</b>  |  | X                 |   |
| <b>Caillot de sang dans un œil :</b><br>Perte soudaine partielle ou complète de la vue  |  |                   | X   |

|   |  |   |   |
|---|--|---|---|
| <p><b>Troubles de l'appareil reproducteur</b> : douleur pelvienne, rapports sexuels douloureux, ballonnement ou gonflement abdominal, douleur au moment des selles; kystes disparaissant généralement d'eux-mêmes en quelques mois et pouvant ne pas présenter de symptômes; les kystes graves sont rares</p> |  | X |   |
| <p><b>Dépression</b> : humeur triste persistante accompagnée de difficulté à dormir, de faiblesse, d'un manque d'énergie, de fatigue</p>  |  | X |   |
| <p><b>Thrombose veineuse profonde</b> : enflure d'une jambe ou d'un pied, douleur ou sensibilité à la jambe, difficulté à se tenir debout ou à marcher, sensation de chaleur à la jambe, peau rouge ou décolorée sur la jambe, douleur soudaine, enflure et coloration légèrement bleutée d'une extrémité</p> |  |   | X |
| <p><b>Hypersensibilité</b> (réaction allergique) : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante; baisse de la pression sanguine; mal de cœur et vomissement; urticaire ou éruption cutanée; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge</p>  |  | X |   |
| <p><b>Jaunisse</b> : jaunissement de la peau ou des yeux, souvent accompagné de fièvre, de fatigue, d'une perte d'appétit, d'urine de couleur foncée ou de selles de couleur claire</p>   |  | X |   |
| <p><b>Embolie pulmonaire (caillot de sang dans les poumons)</b> : douleur aiguë à la poitrine, toux avec sang, essoufflement soudain</p>  |  |   | X |
| <p><b>AVC</b> : maux de tête soudains et sévères ou vomissements, étourdissements ou</p>  |  |   | X |

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| évanouissement, troubles de la vision ou de l'élocution, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe                                       |   |  |  |
| <b>Saignements vaginaux anormaux</b> : augmentation ou diminution des saignements menstruels, pertes, règles peu fréquentes ou absence de saignement | X |  |  |
| <b>Infection vaginale (inflammation du vagin ou de la région environnante)</b> : démangeaisons ou pertes vaginales inhabituelles plus abondantes     | X |  |  |

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné ici ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé 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 vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

#### **Conservation :**

Conservez NEXTSTELLIS à la température ambiante (15 – 30 °C). Gardez les comprimés dans leur contenant d'origine.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

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

#### **Pour en savoir davantage au sujet de NEXTSTELLIS, vous pouvez :**

- 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>), le site Web du fabricant ([www.searchlightpharma.ca](http://www.searchlightpharma.ca)), ou en téléphonant au 1-855-331-0830.

Le présent dépliant a été rédigé par Searchlight Pharma Inc.

Dernière révision : 5 mars 2021