

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrTRIQUILAR<sup>®</sup> 21**

**PrTRIQUILAR<sup>®</sup> 28**

comprimés à 0,05 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol  
comprimés à 0,075 mg de lévonorgestrel et 0,04 mg d'éthinylestradiol  
comprimés à 0,125 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol

USP

Contraceptif oral

Bayer Inc.  
2920 Matheson Boulevard East  
Mississauga (Ontario)  
L4W 5R6  
[www.bayer.ca](http://www.bayer.ca)

Date de révision :  
26 mai 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 202824

© 2017, Bayer Inc.

® MC : voir [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	27
SURDOSAGE.....	30
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	31
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	34
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	34
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	35
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>36</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	36
ESSAIS CLINIQUES .....	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	40
TOXICOLOGIE .....	42
RÉFÉRENCES .....	45
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE .....</b>	<b>50</b>

Pr**TRIQUILAR**<sup>®</sup> 21

Pr**TRIQUILAR**<sup>®</sup> 28

lévonorgestrel et éthinylestradiol

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

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 : Sommaire des renseignements sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
orale	comprimés à 0,05 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol comprimés à 0,075 mg de lévonorgestrel et 0,04 mg d'éthinylestradiol comprimés à 0,125 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol	Lactose monohydraté <i>Une liste complète figure à la rubrique</i> <b>PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</b>

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TRIQUILAR (lévonorgestrel et éthinylestradiol) est indiqué pour :

- la contraception.

### CONTRE-INDICATIONS

TRIQUILAR ne doit pas être utilisé chez les femmes :

- qui présentent ou ont déjà présenté une thrombophlébite ou des troubles thromboemboliques
- qui présentent ou ont déjà présenté des troubles vasculaires cérébraux
- qui présentent ou ont déjà présenté un infarctus du myocarde ou une coronaropathie
- qui présentent ou ont déjà présenté un prodrome de thrombose (p. ex. accident ischémique transitoire, angine de poitrine)
- qui présentent un ou des facteurs de risque graves ou de multiples facteurs de risque de thrombose artérielle ou veineuse :
  - hypertension artérielle grave (tension artérielle systématiquement  $\geq 160/100$  mm Hg)

- prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que mutation Leiden du facteur V et résistance à la protéine C activée, déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, hyperhomocystéinémie (causée p. ex. par des mutations C677T et A1298 de la MTHFR), mutation G20210A du gène de la prothrombine et anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiopiline, anticoagulant lupique)
- dyslipoprotéïnémie grave
- tabagisme chez une femme de plus de 35 ans
- diabète avec atteinte vasculaire
- chirurgie lourde associée à un risque élevé de thromboembolie postopératoire
- immobilisation prolongée
- qui présentent une cardiopathie valvulaire accompagnée de complications
- qui prennent en concomitance une association de médicaments contre le virus de l'hépatite C, soit l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Foie/voies biliaires/pancréas** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament**).
- qui présentent une hépatopathie évolutive ou qui présentent ou ont déjà présenté une tumeur hépatique bénigne ou maligne
- qui présentent un cancer du sein ou chez qui un cancer du sein est soupçonné
- qui présentent un cancer de l'endomètre ou chez qui une autre néoplasie œstrogénodépendante est présente ou soupçonnée
- qui présentent un saignement vaginal anormal de cause inconnue
- qui présentent un ictère d'origine stéroïdienne ou un ictère cholestatique ou qui ont déjà présenté un ictère gravidique
- qui présentent une lésion oculaire quelconque causée par une maladie vasculaire ophtalmique, telle que perte partielle ou totale de la vue ou anomalie des champs visuels
- qui sont enceintes ou qu'on soupçonne d'être enceintes
- qui présentent ou ont déjà présenté des migraines avec aura focale
- qui présentent ou ont déjà présenté une pancréatite associée à une hypertriglycémie grave
- qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant; une liste complète figure à la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

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

Il faut dire aux patientes que les contraceptifs oraux **NE CONFÈRENT AUCUNE PROTECTION** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/sida. Pour la protection contre les ITS, on recommande l'utilisation de condoms en latex ou en polyuréthane **EN PLUS** du contraceptif hormonal.

### Généralités

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

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

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

La prise d'un contraceptif hormonal combiné est associée à une hausse du risque de plusieurs troubles graves, dont infarctus du myocarde, thromboembolie, accident vasculaire cérébral (AVC), néoplasie hépatique et maladie de la vésicule biliaire; le risque de maladies graves et de décès est toutefois faible chez les femmes en bonne santé qui ne présentent pas de facteurs de risque sous-jacents. Le risque de maladies et de décès augmente considérablement en présence d'autres facteurs de risque comme l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité et le diabète. Les autres troubles médicaux qui ont été associés à des effets indésirables sur la circulation sont le lupus érythémateux aigu disséminé (1), le syndrome hémolytique et urémique (2-5), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) (6, 7), la drépanocytose (8), la valvulopathie et la fibrillation auriculaire (9, 10).

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 (11), lupus érythémateux aigu disséminé (12), syndrome hémolytique et urémique (2), chorée de Sydenham (13, 14), herpes gestationis (15, 16) et baisse de l'acuité auditive liée à l'otospongiose (17).

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

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

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

#### ***Cancer du sein***

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

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

Il faut apprendre aux femmes qui prennent un contraceptif oral comment pratiquer l'auto-examen des seins et leur dire de prévenir leur médecin si elles décèlent une masse. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé, car la prise de médicaments contenant des œstrogènes peut accélérer la progression du cancer du sein.

### ***Cancer du col de l'utérus***

Le plus important facteur de risque de cancer du col de l'utérus est l'infection persistante à papillomavirus (HPV). Selon certaines études épidémiologiques, la prise prolongée d'un COC pourrait augmenter encore davantage ce risque, mais la mesure dans laquelle cette constatation est attribuable à des facteurs de confusion, p. ex. dépistage du cancer du col de l'utérus et comportements sexuels comme l'utilisation de méthodes de contraception dites de barrière, demeure controversée (18).

### ***Carcinome hépatocellulaire***

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.

Les données obtenues chez l'animal figurent à la rubrique **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES : TOXICOLOGIE, Toxicité chronique.**

### **Appareil cardiovasculaire**

#### ***Facteurs qui prédisposent à la coronaropathie***

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

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

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

## ***Hypertension***

Les patientes qui présentent une hypertension artérielle essentielle dont la tension artérielle est bien maîtrisée peuvent prendre un contraceptif hormonal, mais seulement sous surveillance étroite. Si une élévation marquée de la tension artérielle survient à un moment quelconque chez une patiente normotendue ou hypertendue, celle-ci doit cesser de prendre le médicament sur-le-champ. On a signalé une augmentation de la tension artérielle chez des femmes prenant un COC, surtout chez des femmes d'un certain âge ou qui prenaient depuis longtemps un COC.

## **Système endocrinien et métabolisme**

### ***Diabète***

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

### ***Effets sur les lipides et autres effets métaboliques***

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

### **Appareil digestif**

Selon les études épidémiologiques publiées, il se peut qu'il y ait un lien entre la prise d'un COC et la survenue de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse, bien que ce lien ne soit pas bien établi (19-24).

### **Appareil génito-urinaire**

#### ***Saignements vaginaux***

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

#### ***Fibromes***

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

## **Système hématologique**

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

La prise de tout COC accroît le risque de thromboembolie veineuse (TEV). La hausse du risque de TEV est maximale pendant la première année où une femme prend un COC ou recommence à prendre le même ou un autre COC (après avoir cessé pendant au moins quatre semaines). Les données d'une importante étude de cohortes prospective à trois volets laissent entendre que la hausse du risque est surtout présente au cours des trois premiers mois. La TEV menace le pronostic vital et est mortelle dans 1 à 2 % des cas.

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

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

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 rétinienne) chez des utilisatrices de COC.

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

Les symptômes d'EP sont notamment apparition soudaine et inexplicée d'un essoufflement ou d'une respiration rapide, toux soudaine avec expectoration possible de sang, douleur thoracique vive pouvant être aggravée par l'inspiration profonde, sentiment d'anxiété, grave sensation de tête légère ou graves étourdissements et battements de cœur rapides ou irréguliers. Certains de ces symptômes (p. ex. essoufflement et toux) sont aspécifiques et pourraient être pris à tort pour des troubles plus courants ou moins graves (p. ex. infections des voies respiratoires).

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

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

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

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

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

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

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

### **Foie/voies biliaires/pancréas**

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

#### ***Ictère***

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

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

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

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

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

#### ***Nodules hépatiques***

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

## ***Hépatite C***

Il faut interrompre la prise de TRIQUILAR avant d'entreprendre un régime thérapeutique contre le virus de l'hépatite C incluant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament**). Au cours des essais cliniques sur l'emploi de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir, avec ou sans dasabuvir, les élévations de l'ALT de 5 à plus de 20 fois supérieures à la limite supérieure de la normale étaient significativement plus fréquentes chez les femmes en santé et les femmes infectées par le virus de l'hépatite C qui prenaient des agents contenant de l'éthinylestradiol, tels que les COC. On peut reprendre le traitement par TRIQUILAR environ deux semaines après la fin du traitement d'association contre le virus de l'hépatite C.

## **Système immunitaire**

### ***Œdème de Quincke***

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber des symptômes d'œdème de Quincke, en particulier chez les femmes qui présentent un œdème de Quincke héréditaire (25-27).

## **Système nerveux**

### ***Migraine et maux de tête***

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

## **Œil**

### ***Maladie oculaire***

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

### ***Lésions oculaires***

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

## **Considérations péri-opératoires**

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

## **Psychiatrie**

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

## **Rein**

### ***Rétention aqueuse***

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

## **Fonction sexuelle et reproduction**

### ***Retour de la fertilité***

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

### ***Aménorrhée***

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

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

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

### ***Réduction de l'efficacité***

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

### **Peau**

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

### **Populations particulières**

#### ***Femmes enceintes***

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre de contraceptif oral. Si une femme tombe enceinte pendant le traitement par TRIQUILAR, elle doit cesser de le prendre. Toutefois, si une grossesse survient accidentellement pendant la prise d'un contraceptif oral, aucune donnée probante n'indique que l'œstrogène et le progestatif que contient le contraceptif oral puissent porter atteinte au fœtus.

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

Les hormones que contiennent les contraceptifs oraux passent dans le lait maternel et pourraient en réduire la quantité et la qualité (28). Des études publiées ont montré que pendant l'allaitement, 0,1 % de la dose quotidienne de lévonorgestrel (29) et 0,02 % de la dose quotidienne d'éthinylestradiol (30) pouvaient être ingérées par le nourrisson. Des effets indésirables ont été signalés chez le nourrisson, y compris ictère et augmentation du volume des seins. Il faut dire à la femme qui allaite d'utiliser une méthode de contraception autre qu'un contraceptif oral jusqu'au sevrage complet de son enfant. Aucune étude structurée sur la prise de TRIQUILAR pendant l'allaitement n'a été menée.

#### ***Enfants***

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

#### ***Personnes âgées***

TRIQUILAR n'est pas indiqué après la ménopause. Les contraceptifs oraux peuvent masquer le début du climatère.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

### ***Examen physique et suivi***

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

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

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des réactions indésirables au médicament**

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

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

Les réactions indésirables qui suivent ont aussi été signalées chez des patientes prenant des contraceptifs oraux.

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

- accentuation de la courbure de la cornée
- altération de la fonction rénale
- aménorrhée pendant et après le traitement
- augmentation de la taille d'un léiomyome utérin
- baisse de l'acuité auditive liée à l'otospongiose<sup>a</sup>
- candidose vaginale
- cataractes
- chloasma ou mélasme pouvant persister
- chorée
- chorée de Sydenham<sup>a</sup>
- chute des cheveux
- colite ulcéreuse
- diarrhée
- diminution de la tolérance aux glucides
- diminution possible de la lactation si le contraceptif oral combiné est pris immédiatement après l'accouchement
- douleur abdominale
- dysménorrhée
- éruption hémorragique
- érythème noueux
- érythème polymorphe
- état dépressif
- étourdissements
- formation de calculs biliaires<sup>a</sup>
- herpes gestationis<sup>a</sup>
- hirsutisme
- hyperplasies endocervicales
- hypersensibilité
- hypertension
- hypertriglycémie (risque accru de pancréatite chez les utilisatrices de COC)
- ictère cholestatique
- ictère lié à une cholestase<sup>a</sup>
- intolérance aux verres de contact
- lupus érythémateux disséminé<sup>a</sup>
- maladie de Crohn
- maux de tête
- microrragies
- migraine
- modification du flux menstruel
- modifications de l'appétit
- modifications de la libido
- modifications de la tolérance au glucose ou effet sur l'insulinorésistance périphérique

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

### **Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques**

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

Les réactions indésirables les plus souvent signalées chez les 8748 patientes (50 793 cycles) suivies au cours des essais cliniques figurent ci-dessous (voir [Tableau 2](#)). Le chiffre donné pour chaque réaction indésirable est le nombre de patientes ayant présenté la réaction au cours des cycles du suivi.

---

<sup>a</sup> Survenue ou aggravation de troubles pour lesquels le lien avec la prise d'un COC est incertain

**Tableau 2 : Réactions indésirables signalées par plus de 1 % des patientes au cours des essais cliniques**

Réaction indésirables	Fréquence par cycle (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b> Nausées et/ou vomissements	4,2
<b>Troubles du système nerveux</b> Maux de tête Migraine	5,6 2,0
<b>Troubles psychiatriques</b> Hausse ou baisse de la libido Dépression	2,0 2,0
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b> Dysménorrhée Microrragies Tension ou douleur mammaire Saignements intermenstruels	6,5 5,8 4,2 1,8
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b> Acné Chloasma	2,3 1,8
<b>Troubles vasculaires</b> Varices	3,5

Au cours de tous les essais, l'incidence des réactions indésirables a baissé avec le temps. La plupart des réactions indésirables ont été observées au cours des trois premiers mois de traitement. Les nausées, les étourdissements, la tension mammaire, les maux de tête et les modifications de la libido ont notamment été plus fréquents au cours des trois premiers cycles que pendant la période précédant le traitement. Toutefois, au cours des cycles 4 à 24, la fréquence de tous les symptômes a été plus faible qu'avant le traitement.

#### **Réactions indésirables au médicament moins courantes au cours des essais cliniques (< 1 %)**

**Troubles généraux et du point d'administration** : œdème

**Investigations** : prise de poids

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : augmentation de l'appétit

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins** : aménorrhée

**Troubles vasculaires** : thrombophlébite

#### ***Pertes intermenstruelles***

L'incidence des pertes intermenstruelles (soit microrragies ou saignements intermenstruels) a été plus élevée au cours du premier cycle d'utilisation de TRIQUILAR et a baissé avec le temps, de sorte qu'après le douzième cycle, les pertes intermenstruelles étaient rares.

Chez les patientes à l'étude, des pertes intermenstruelles sont survenues au cours de 8,5 % de tous les cycles étudiés. Toutefois, les pertes intermenstruelles étaient en général beaucoup plus fréquentes (25,6 %) pour les cycles au cours desquels les patientes avaient admis avoir mal pris les comprimés (voir [Tableau 3](#)). L'incidence globale des microrragies a été plus élevée que celle des saignements intermenstruels au cours de la plupart des cycles.

**Tableau 3 : Pertes intermenstruelles**

	<b>Microrragies</b>	<b>Saignements intermenstruels</b>	<b>Microrragies et saignements intermenstruels</b>
Comprimés mal pris : 1211 cycles	187 (14,6 %)	107 (9,0 %)	27 (2,2 %)
Tous les cycles : 50 793 cycles	2946 (5,8 %)	901 (1,8 %)	455 (0,9 %)

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

La prise concomitante d'un contraceptif oral et de certains autres médicaments peut entraîner des saignements intermenstruels et/ou modifier l'effet de l'un ou l'autre des médicaments (voir [Tableau 4](#) et [Tableau 5](#)). Une réduction de l'efficacité du contraceptif oral est plus probable avec les préparations à faible teneur hormonale. Avant de prescrire un contraceptif oral à une patiente, il faut connaître tous les médicaments qu'elle prend, qu'ils soient ou non de prescription.

## **Interactions médicament-médicament**

**Tableau 4 : Médicaments qui peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs oraux**

<b>Classe</b>	<b>Médicament</b>	<b>Mécanisme présumé</b>	<b>Mesure proposée</b>
Antiacides		Réduction de l'absorption intestinale des progestatifs.	Deux heures doivent séparer la prise d'un contraceptif oral et celle d'un antiacide.
Antibiotiques (31, 32)	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation entérohépatique, côlon irritable.	Traitement de courte durée : utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire ou un autre médicament. Traitement de longue durée : utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
	Rifampicine Rifabutine	Augmentation du métabolisme des progestatifs. Accélération présumée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomiques hépatiques. Perturbation de la circulation entérohépatique.	Traitement de courte durée : utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire ou un autre médicament. Traitement de longue durée : utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux, ce qui accroît le risque d'ictère cholestatique.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
Anticonvulsivants (33-39)	Carbamazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Topiramate	Induction des enzymes microsomiques hépatiques. Métabolisme rapide des œstrogènes et augmentation de la liaison du progestatif et de l'éthinylestradiol à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels.	Utiliser un contraceptif oral à plus forte teneur hormonale (50 µg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Antifongiques (40)	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 Télaprévir	Pas encore confirmé.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Inhibiteurs de la protéase du VIH (41)	Ritonavir	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.

**Tableau 4 : Médicaments qui peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs oraux**

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (28, 42)	Névirapine	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Sédatifs et hypnotiques	Benzodiazépines Barbituriques Glutéthimide Hydrate de chloral Méprobamate	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.	Traitement de courte durée : utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire ou un autre médicament. Traitement de longue durée : utiliser une autre méthode de contraception non hormonale ou augmenter la dose du contraceptif oral.
Autres médicaments	Analgésiques Antihistaminiques Antimigraineux Phénylbutazone Vitamine E	Une réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux a été signalée mais n'a pas encore été confirmée.	

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments qui induisent les enzymes microsomales, ce qui peut accroître la clairance des hormones sexuelles et entraîner des microrragies et/ou l'échec de l'effet 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.

Les inhibiteurs puissants et modérés de l'isoenzyme CYP3A4, tels que les antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, itraconazole, voriconazole et fluconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex. clarithromycine et érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent accroître les concentrations plasmatiques de l'œstrogène, du progestatif ou des deux.

L'étude de la prise concomitante par voie orale de contraceptifs hormonaux combinés et de plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. le ritonavir) ou du VHC (p. ex. le télaprévir et le bocéprévir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. la névirapine) a révélé que dans certains cas, l'ASC (aire sous la courbe) moyenne de l'œstrogène ou du progestatif était significativement modifiée (augmentation ou diminution). L'efficacité et l'innocuité des contraceptifs oraux pourraient être altérées. Les pourvoyeurs de soins doivent consulter la monographie de produit de chaque inhibiteur de la protéase du VIH/VHC pour en savoir davantage sur les interactions médicament-médicament.

*In vitro*, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible des isoenzymes CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur basé sur le mécanisme des isoenzymes CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2. Au cours des études cliniques, l'administration d'un contraceptif hormonal contenant de l'éthinylestradiol n'a pas fait augmenter ou a légèrement fait augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex. midazolam), tandis qu'il y a eu une augmentation légère (p. ex. théophylline) ou modérée (p. ex. mélatonine et tizanidine) des concentrations plasmatiques des substrats de l'isoenzyme CYP1A2.

Les contraceptifs oraux peuvent aussi entraver le métabolisme d'autres médicaments (voir [Tableau 5](#)), ce qui peut en faire augmenter (p. ex. cyclosporine) ou diminuer (p. ex. lamotrigine) les concentrations plasmatiques et tissulaires.

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

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol ou d'acétaldéhyde.	Utiliser avec prudence.
Agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-2	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Les contraceptifs oraux augmentent la concentration des facteurs de coagulation et réduisent l'efficacité des anticoagulants. Les contraceptifs oraux peuvent toutefois potentialiser l'action des anticoagulants chez certaines patientes.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
Anticonvulsivants	Tous	Les œstrogènes peuvent accroître le risque de convulsions.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
	Lamotrigine	Des convulsions peuvent survenir par suite de la réduction des concentrations de lamotrigine.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
Antidiabétiques	Hypoglycémiantes oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent altérer la tolérance au glucose et accroître la glycémie.	Utiliser un œstroprogestatif oral à faible dose ou une autre méthode de contraception non hormonale. Surveiller la glycémie.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthildopa	L'œstrogène cause une rétention sodique et le progestatif n'a pas d'effet.	Utiliser un contraceptif oral à faible teneur en œstrogène ou une autre méthode de contraception non hormonale.
	Bêta-bloquants	Potentialisation de l'effet du médicament (diminution du métabolisme).	Adapter au besoin la dose du médicament. Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Augmentation du métabolisme et de la clairance rénale.	Il se peut qu'on doive augmenter la dose du médicament.
	Antipyrine	Altération du métabolisme.	Réduire la dose du médicament.
	AAS	Les effets de l'AAS peuvent être réduits par la prise à court terme d'un contraceptif oral.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'AAS en cas de traitement prolongé par l'AAS.
Acide aminocaproïque		En théorie, une hypercoagulabilité peut survenir parce que les contraceptifs oraux augmentent les taux de facteurs de coagulation.	Éviter la prise concomitante.
Bêta-mimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Adapter au besoin la dose du médicament. L'activité du médicament peut être excessive si le contraceptif oral est abandonné.

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

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Caféine		Les effets de la caféine peuvent être potentialisés car les contraceptifs oraux peuvent altérer le métabolisme hépatique de la caféine.	Utiliser avec prudence.
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Leur action peut être bloquée par les contraceptifs oraux. Les contraceptifs oraux peuvent aussi augmenter le métabolisme du clofibrate.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose du clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée des concentrations sériques.	Il pourrait être nécessaire de réduire la dose.
Cyclosporine (43)		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, paritaprèvir, 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>CONTRE-INDICATIONS</b> et <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Foie/voies biliaires/pancréas</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.
Mépididine		Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC en raison de la diminution du métabolisme de la mepéridine.	Associer avec prudence.
Phénothiaziniques	Toutes les phénothiazines, réserpine et médicaments semblables	Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémiant de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou un contraceptif oral à plus faible teneur hormonale. En cas de galactorrhée ou d'hyperprolactinémie, utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxide Diazépam Lorazépam Oxazépam	Augmentation de l'effet (augmentation du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Réduction de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les concentrations de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (possiblement d'autres)	Augmentation des effets secondaires (p. ex. la dépression).	Utiliser avec prudence.

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

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Vitamine B <sub>12</sub>		On a signalé que les contraceptifs oraux pouvaient réduire les concentrations sériques de vitamine B <sub>12</sub> .	La patiente pourrait devoir accroître sa consommation de vitamine B <sub>12</sub> ou prendre un supplément.

Aucune étude structurée sur les interactions entre TRIQUILAR et d'autres médicaments n'a été menée.

### **Interactions médicament-aliment**

On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec des aliments.

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

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

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

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

#### ***Tests hépatiques***

Aspartate aminotransférase (AST) : diverses élévations signalées

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

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

Élévation 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 T<sub>3</sub> 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***

La tolérance au glucose peut être réduite.

### ***Prélèvements tissulaires***

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

### **Effets du médicament sur le mode de vie**

Les effets de TRIQUILAR sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine n'ont pas été étudiés.

### **Bienfaits non contraceptifs des contraceptifs oraux**

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

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Les comprimés doivent être pris chaque jour, dans l'ordre indiqué sur l'emballage, avec un liquide au besoin. La patiente peut commencer à prendre TRIQUILAR (lévonorgestrel et éthinylestradiol) le jour 1 du cycle menstruel (soit le premier jour de l'écoulement menstruel), le jour 5 du cycle ou le premier dimanche après le début des règles. Si les règles commencent un dimanche, la patiente doit prendre le premier comprimé le jour même. L'utilisation d'une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) est recommandée pendant les sept premiers jours de la prise du contraceptif oral.

### **TRIQUILAR 21 (schéma de 21 jours)**

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

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

### **TRIQUILAR 28 (schéma de 28 jours)**

La prise des comprimés est continue. La patiente prend un comprimé par jour pendant 28 jours. Une hémorragie de retrait survient habituellement deux ou trois jours après le début de la prise des comprimés placebo (soit pendant que la patiente prend les comprimés blancs de la dernière rangée, qui sont légèrement plus gros et ne contiennent pas d'hormones).

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

### **Comprimés oubliés**

Il faut dire à la patiente de se servir du tableau ci-dessous si elle oublie un comprimé ou plus (voir [Tableau 6](#)). Les directives sont données en fonction du nombre de comprimés oubliés et du moment du début de la prise des comprimés. Le risque de grossesse augmente avec chaque comprimé brun pâle, blanc ou ocreux contenant des hormones oublié.

**Tableau 6 : Oubli de comprimés brun pâle, blancs ou ocreux contenant des hormones**

<b>Début le dimanche</b>	<b>Début un autre jour</b>
<b>Oubli d'un comprimé brun pâle, blanc ou ocreux à un moment quelconque</b>	<b>Oubli d'un comprimé brun pâle, blanc ou ocreux à un moment quelconque</b>
Prenez-le aussitôt que vous y pensez et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux comprimés le même jour.	Prenez-le aussitôt que vous y pensez et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux comprimés le même jour.
<b>Oubli de deux comprimés brun pâle, blancs ou ocreux de suite</b>	<b>Oubli de deux comprimés brun pâle, blancs ou ocreux de suite</b>
<b>Deux premières semaines</b> 1. Prenez deux comprimés le jour où vous réalisez votre oubli et deux comprimés le lendemain. 2. Prenez ensuite un comprimé par jour jusqu'à ce que vous finissiez la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés.	<b>Deux premières semaines</b> 1. Prenez deux comprimés le jour où vous réalisez votre oubli et deux comprimés le lendemain. 2. Prenez ensuite un comprimé par jour jusqu'à ce que vous finissiez la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés.
<b>Troisième semaine</b> 1. Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés. 4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là.	<b>Troisième semaine</b> 1. Jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre le jour même. 2. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés. 3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là.
<b>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à la clinique.</b>	<b>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à la clinique.</b>
<b>Oubli de trois comprimés brun pâle, blancs ou ocreux de suite ou plus</b>	<b>Oubli de trois comprimés brun pâle, blancs ou ocreux de suite ou plus</b>
<b>N'importe quand au cours du cycle</b> 1. Continuez de prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés. 4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là.	<b>N'importe quand au cours du cycle</b> 1. Jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre le jour même. 2. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des comprimés. 3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là.
<b>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à la clinique.</b>	<b>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à la clinique.</b>

### ***Patiente qui prend TRIQUILAR 28***

Pendant la quatrième semaine, si la patiente oublie de prendre certains des comprimés blancs, qui sont légèrement plus gros et ne contiennent pas d'hormones, elle doit jeter le ou les comprimés oubliés en prenant les précautions voulues. Elle doit ensuite continuer à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide. Elle n'a pas besoin d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire.

### **Remarques particulières concernant la prise de TRIQUILAR**

#### ***Passage d'un autre contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou timbre transdermique) à TRIQUILAR***

La patiente doit commencer à prendre TRIQUILAR le jour où elle entamerait normalement la plaquette suivante du COC. Si la patiente utilisait jusque-là un anneau vaginal ou un timbre transdermique, elle doit commencer à prendre TRIQUILAR de préférence le jour où elle le retire, mais pas plus tard que le moment auquel elle aurait dû insérer un autre anneau ou appliquer un autre timbre.

#### ***Passage d'une méthode uniquement progestative (pilule minidosée, injection) ou d'un système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif à TRIQUILAR***

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

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

La patiente peut commencer à prendre TRIQUILAR sur-le-champ. Elle n'a ainsi pas besoin d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire.

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

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

### ***Hémorragies de retrait/saignements intermenstruels***

Une hémorragie de retrait survient en général dans les trois jours suivant la prise du dernier comprimé contenant des hormones. En cas de microrragies ou de saignements intermenstruels pendant la prise de TRIQUILAR, la patiente doit continuer de prendre TRIQUILAR conformément aux directives et au schéma décrit ci-dessus. Il faut lui expliquer que de telles hémorragies sont généralement passagères et sans conséquence et lui recommander de voir son médecin si elles persistent.

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

### ***En cas de vomissements***

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

### **SURDOSAGE**

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

### **Symptômes**

Chez des animaux d'expérience, on a montré que des doses uniques de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol supérieures aux doses cliniques avaient des effets néfastes minimes. Chez l'humain, on n'a toutefois pas bien établi l'importance des effets néfastes que produirait l'ingestion accidentelle de fortes doses d'un contraceptif oral.

Le surdosage peut causer des nausées et des vomissements. Selon l'importance de la dose, on pourrait en théorie observer une hépatotoxicité, une altération temporaire de la fonction des tubes séminifères ou, chez la femme, une hémorragie de retrait quelques jours après l'ingestion du médicament. Il peut même y avoir une hémorragie de retrait chez les jeunes filles qui n'ont pas eu leurs premières règles si elles prennent accidentellement le produit médicinal. Des cas d'enfants des deux sexes, dont certains avaient ingéré plus de la moitié des comprimés contraceptifs que prend une femme pendant un mois, indiquent que le surdosage ne cause pas de symptômes et n'a pas de répercussions immédiates. Les nausées et les vomissements sont fréquents chez les femmes au cours des quelques premiers cycles d'utilisation, mais aucun des enfants n'en a présentés.

## **Traitement**

On ne connaît pas d'antidote au médicament. Le traitement doit être symptomatique et fondé sur les connaissances de l'action pharmacologique des composants du médicament. Il faut effectuer des tests hépatiques, surtout le dosage des transaminases, de deux à trois semaines après le surdosage.

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

### **Mécanisme d'action**

TRIQUILAR est un contraceptif oral triphasique dont les principes actifs sont le lévonorgestrel et l'éthinylestradiol. Son principal mécanisme d'action est l'inhibition de la sécrétion des gonadotrophines par les activités œstrogénique et progestative de ses principes actifs. Son principal effet est l'inhibition de l'ovulation, mais des altérations des voies génitales, dont des modifications de la glaire cervicale (qui entravent la pénétration des spermatozoïdes dans l'utérus) et de l'endomètre (qui réduisent la probabilité de l'implantation), pourraient aussi contribuer à son efficacité contraceptive.

L'activité progestative du lévonorgestrel a été évaluée à fond chez la femme.

L'administration par voie orale de 2,5 mg de lévonorgestrel pendant une période de dix jours (dose totale après un traitement préalable par un œstrogène) modifie l'endomètre. La dose qui produit cette modification de l'endomètre est de 250 µg/jour, ce qui correspond à 5 µg/kg.

Swyer and Greenblatt ont en outre montré qu'une dose de 125 µg/jour de lévonorgestrel était deux fois plus puissante que la noréthindrone pour retarder les règles.

### **Pharmacodynamique**

Les effets sur les fonctions centrales et périphériques avant, pendant et après la prise de TRIQUILAR ont été évalués chez cinq femmes.

Il y a eu des différences marquées entre le cycle témoin et les premier et troisième cycles d'utilisation de TRIQUILAR. Les taux d'hormone lutéinisante dans le sérum sont demeurés semblables à ceux observés au début de la phase folliculaire, ce qui témoigne de l'effet inhibiteur central. De plus, ces taux n'avaient pas augmenté au milieu du cycle.

Par ailleurs, il n'y a pas eu de pic de concentration du 17 β-estradiol et la concentration de progestérone dans le sérum a témoigné de l'absence d'ovulation. Par conséquent, la fonction cervicale a été limitée et le *spinnbarkeit* et le degré de cristallisation de la sécrétion ont été grandement réduits. L'indice caryopycnotique a fluctué et atteint 25 %. Enfin, la température corporelle de base a augmenté par suite de l'effet thermogène de la progestérone, bien que cette augmentation soit survenue plus tard et ait été plus lente qu'avec des préparations dont la concentration de progestérone est plus élevée au cours de la première moitié du cycle.

Après l'arrêt du traitement par TRIQUILAR, au bout de trois cycles, les concentrations d'hormone lutéinisante, de 17  $\beta$ -estradiol et de progestérone dans le sérum correspondaient de nouveau à celles d'un cycle ovulatoire normal.

Les résultats globaux de l'étude confirment que le traitement par TRIQUILAR inhibe l'ovulation et produit un effet inhibiteur distinct sur la fécondité au cours de la fonction périphérique du cycle.

## **Pharmacocinétique**

### ***Lévonorgestrel***

#### **Absorption**

Administré par voie orale, le lévonorgestrel est rapidement et totalement absorbé (44-46). Après l'ingestion d'un seul comprimé contenant 0,125 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol (ce qui correspond à la préparation triphasique qui contient la plus forte concentration de lévonorgestrel), la concentration sérique maximum de 4,3 ng/mL est atteinte après environ une heure (47). La biodisponibilité du lévonorgestrel est presque totale après l'administration par voie orale (44, 46, 48).

#### **Distribution**

Le lévonorgestrel se lie à l'albumine sérique et à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels. Seulement 1,4 % de la concentration sérique totale du médicament est présente sous forme de stéroïde libre, 55 % étant spécifiquement liée à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels et environ 44 % n'étant pas spécifiquement liée à l'albumine (47). L'augmentation de la concentration de protéine porteuse des stéroïdes sexuels produite par l'éthinylestradiol influe sur la proportion du lévonorgestrel qui se lie aux protéines sériques : la fraction liée à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels augmente et la fraction liée à l'albumine diminue (49). Le volume de distribution du lévonorgestrel ( $V_d$ ) est d'environ 128 L après une seule prise par voie orale du comprimé TRIQUILAR qui contient la plus forte concentration de lévonorgestrel (47).

#### **Métabolisme**

Le lévonorgestrel est fortement métabolisé. Les principaux métabolites dans le plasma sont les formes non conjuguées et conjuguées du 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -tétrahydroolévonorgestrel (50). Selon les études *in vitro* et *in vivo*, la CYP3A4 est la principale enzyme intervenant dans le métabolisme du lévonorgestrel (51). Le taux de clairance sérique est d'environ 1,0 mL/min/kg (47).

#### **Élimination**

La baisse des concentrations sériques de lévonorgestrel se fait en deux phases. La phase d'élimination terminale est caractérisée par une demi-vie d'environ 22 heures (47). Le lévonorgestrel n'est pas éliminé sous forme inchangée. Ses métabolites sont éliminés dans l'urine et la bile dans un rapport d'environ 1:1 (45). La demi-vie d'élimination des métabolites est d'environ 24 heures (45).

### État d'équilibre

La pharmacocinétique du lévonorgestrel est influencée par la concentration de protéine porteuse des stéroïdes sexuels, laquelle est multipliée environ par deux au cours des 21 jours du traitement par TRIQUILAR. La prise quotidienne produit des concentrations sériques du médicament environ quatre fois plus élevées qu'une seule prise par voie orale du comprimé TRIQUILAR qui contient la plus forte concentration de lévonorgestrel, l'état d'équilibre étant atteint au cours de la seconde moitié d'un cycle de traitement. À l'état d'équilibre, le volume de distribution et le taux de clairance sont réduits à 52 L et 0,5 mL/min/kg, respectivement, par rapport à une seule prise par voie orale du comprimé TRIQUILAR qui contient la plus forte concentration de lévonorgestrel (47).

### ***Éthinylestradiol***

#### Absorption

Administré par voie orale, l'éthinylestradiol est rapidement et totalement absorbé (52-54). Une concentration sérique maximum d'environ 116 pg/mL est atteinte en 1,3 heure après la prise par voie orale d'un seul comprimé contenant 0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,125 mg de lévonorgestrel (47). Au cours de l'absorption et du premier passage hépatique, l'éthinylestradiol est considérablement métabolisé, ce qui produit une biodisponibilité orale moyenne d'environ 45 %, laquelle varie beaucoup (soit de 20 à 65 %) d'une personne à l'autre (53).

#### Distribution

L'éthinylestradiol se lie fortement, mais non spécifiquement, à l'albumine sérique (environ 95 à 98 %) (55) et produit une augmentation des concentrations sériques de protéine porteuse des stéroïdes sexuels (53). L'administration intraveineuse a produit un volume apparent de distribution d'environ 2,8 à 8,6 L/kg (53).

#### Métabolisme

L'éthinylestradiol est soumis à une conjugaison présystémique tant dans la muqueuse de l'intestin grêle que dans le foie. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique, mais des métabolites hydroxylés et méthylés très divers sont formés. Ces métabolites sont présents sous forme libre et sous forme de glucuroconjugués et de sulfoconjugués. L'administration intraveineuse produit un taux de clairance de 2,3 à 7 mL/min/kg (53).

#### Élimination

La baisse des concentrations sériques d'éthinylestradiol se fait en deux phases, respectivement caractérisées par des demi-vies d'environ 1 heure et de 10 à 20 heures (53). Le médicament n'est pas éliminé sous forme inchangée. Les métabolites de l'éthinylestradiol sont éliminés dans l'urine et la bile dans un rapport de 4:6 et leur demi-vie d'élimination est d'environ 24 heures (54).

## État d'équilibre

Étant donné que la demi-vie de la phase d'élimination terminale du sérum est variable (53) et que la prise est quotidienne, l'état d'équilibre des concentrations sériques d'éthinylestradiol est atteint après environ une semaine. Après trois cycles, une concentration maximum d'éthinylestradiol d'environ 132 pg/mL est atteinte en environ 1,3 heure (47).

## **Populations et affections particulières**

### ***Enfants***

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

### ***Personnes âgées***

TRIQUILAR n'est pas indiqué après la ménopause. Les contraceptifs oraux peuvent masquer le début du climatère.

### ***Insuffisance hépatique***

TRIQUILAR est contre-indiqué chez les femmes qui présentent une hépatopathie évolutive (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### ***Insuffisance rénale***

TRIQUILAR n'a pas été étudié chez les patientes qui présentent une insuffisance rénale. Selon les données disponibles, il ne serait pas nécessaire de modifier le traitement chez ces patientes.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver les comprimés dans leur emballage d'origine, entre 15 et 30 °C. Garder hors de la portée des enfants et des animaux.

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

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

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

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### **Présentation**

Les comprimés TRIQUILAR sont présentés comme suit :

Schéma de 21 jours : TRIQUILAR 21

Schéma de 28 jours : TRIQUILAR 28

La plaquette alvéolée contient des comprimés renfermant des quantités différentes de lévonorgestrel (isomère [-] du norgestrel) et d'éthinylestradiol. Ingrédients non médicinaux : carbonate de calcium, amidon de maïs, glycérine, lactose, stéarate de magnésium, cire de montanglycol, polyéthylèneglycol, polyvinylpyrrolidone, oxyde de fer rouge, sucrose, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

### ***TRIQUILAR 21***

- |               |   |
|---------------|---|
| Jours 1 à 6   | Un comprimé brun pâle contient 0,05 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol. |
| Jours 7 à 11  | Un comprimé blanc contient 0,075 mg de lévonorgestrel et 0,04 mg d'éthinylestradiol.    |
| Jours 12 à 21 | Un comprimé ocreux contient 0,125 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol.   |

### ***TRIQUILAR 28***

- |               |   |
|---------------|---|
| Jours 1 à 6   | Un comprimé brun pâle contient 0,05 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol. |
| Jours 7 à 11  | Un comprimé blanc contient 0,075 mg de lévonorgestrel et 0,04 mg d'éthinylestradiol.    |
| Jours 12 à 21 | Un comprimé ocreux contient 0,125 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol.   |
| Jours 22 à 28 | Comprimé blanc légèrement plus gros que les autres et ne contenant pas d'hormones.      |

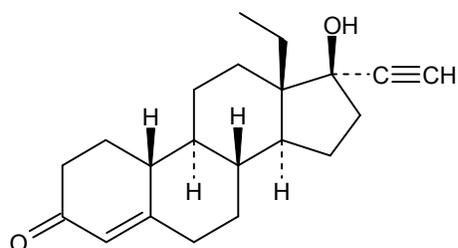
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

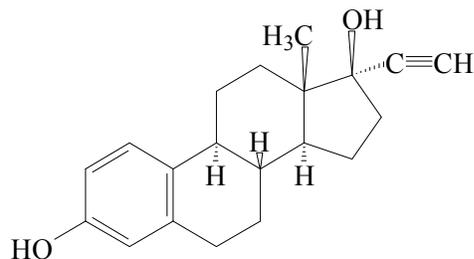
#### Substance pharmaceutique

**Dénomination commune :** Lévonorgestrel  
**Nom chimique :** Lévonorgestrel : 18,19-dinorprégn-4-èn-20-yn-3-one,13-éthyl-17-hydroxy-,(17 $\alpha$ )-(-)  
 19-norpregna-1,3,5(10)-trièn-20-yne-3,17-diol,(17 $\alpha$ )-

**Formule développée :** Lévonorgestrel :



Éthinylestradiol :



**Formule et masse moléculaires :** Lévonorgestrel : C<sub>21</sub> H<sub>28</sub> O<sub>2</sub> 312,45  
 Éthinylestradiol : C<sub>20</sub> H<sub>24</sub> O<sub>2</sub> 296,41

#### **Propriétés physicochimiques :**

Solubilité (classification USP) :

Lévonorgestrel : Légèrement soluble dans l'alcool; insoluble dans l'eau.

Éthinylestradiol : Insoluble dans l'eau; soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther, l'huile végétale et les solutions alcalines.

Points de fusion : Lévonorgestrel : 234 à 240 °C

Éthinylestradiol : 80 à 186 °C

Propriétés biologiques : Lévonorgestrel : La totalité de ce progestatif de synthèse est l'isomère (-) du norgestrel. Il s'agit de la forme active du norgestrel racémique.

Éthinylestradiol : œstrogène de synthèse

## ESSAIS CLINIQUES

### Données démographiques et plan des essais

L'innocuité et l'efficacité de TRIQUILAR ont été évaluées au cours de huit essais cliniques multicentriques, contrôlés et ouverts menés dans onze pays d'Europe et d'Amérique du Sud.

Deux des essais étaient contrôlés et à double insu et visaient à comparer TRIQUILAR à un contraceptif oral monophasique contenant 150 µg de lévonorgestrel et 50 µg d'éthinylestradiol. Au cours d'un autre essai à double insu, TRIQUILAR a été comparé à un contraceptif oral monophasique contenant 150 µg de désogestrel et 30 µg d'éthinylestradiol. Les cinq autres essais étaient d'importantes évaluations menées selon un plan ouvert, dont un essai allemand de phase IV mené auprès de quelque 6271 femmes. Au total, 8748 femmes ont participé aux essais. Toutes étaient en bonne santé et chez la majorité d'entre elles, les règles étaient régulières. Les femmes chez qui les contraceptifs oraux étaient ou avaient déjà été contre-indiqués ne pouvaient participer aux essais. Le [Tableau 7](#) donne une description des essais. Dans près de 80 % des cas, les femmes avaient moins de 20 ans ou entre 20 et 29 ans. Les autres étaient dans la trentaine ou la quarantaine.

**Tableau 7 : Résumé des données démographiques au cours des essais cliniques clés sur l'efficacité de TRIQUILAR**

Essai	Plan	Nombre de sujets	Âge (années)			
			< 20	20 à 29	30 à 39	> 40
Carlborg	Multicentrique, double insu et contrôlé; comparaison à 150 µg de lévonorgestrel + 50 µg d'éthinylestradiol	417	177	182	58	0
Aydinlik 70015	Multicentrique, double insu et contrôlé; comparaison à 150 µg de lévonorgestrel + 50 µg d'éthinylestradiol	254	49	142	55	8
Lachnit 81182	Multicentrique, double insu et contrôlé; comparaison à 150 µg de désogestrel + 30 µg d'éthinylestradiol	555	148	248	132	27
Lachnit 1124	Multicentrique et ouvert	695	137	366	173	19
Ulstein 79184	Multicentrique et ouvert	367	109	193	62	3
Lachnit 70127	Multicentrique et ouvert	255	33	142	75	5
Aydinlik 70101	Multicentrique et ouvert	210	26	134	46	4
Lachnit 70124	Multicentrique et ouvert	6272	2284	2772	973	243
<b>Total</b>		<b>9025<sup>1</sup></b>	<b>2963</b>	<b>4179</b>	<b>1574</b>	<b>309</b>

<sup>1</sup> Le nombre total de sujets (9025) comprend les sujets des essais sur TRIQUILAR (8748 sujets) et 277 sujets qui ont reçu un autre traitement au cours de l'étude 81182.

## Résultats des essais

Au cours de tous les essais, les femmes ont été traitées par TRIQUILAR pendant au moins six cycles. Comme le montre le [Tableau 8](#), un total de 6673 patientes ont été traitées par TRIQUILAR et suivies pendant six cycles. Au cours de cinq des huit essais, les femmes ont été suivies pendant jusqu'à 12 cycles et au cours d'un essai, 54 femmes ont été suivies pendant 24 cycles. Au cours des huit essais, le suivi a couvert un total de 50 793 cycles.

**Tableau 8 : Durée du traitement (cycles)**

Essai	Patientes	6 cycles	12 cycles	24 cycles	Total
Carlborg	417	350	156	-	3 194
70 015	254	226	-	-	1 440
81 182	278	235	-	-	1 529
1 124	696	594	362	-	6 628
79 184	367	314	245	-	3 588
70 127	255	193	99	54	3 521
70 101	210	166	81	-	2 252
70 124	6 271	4 595	-	-	28 638
<b>Total</b>	<b>8 748</b>	<b>6 673</b>	<b>943</b>	<b>54</b>	<b>50 793</b>

Le taux d'abandon du traitement par TRIQUILAR au cours des essais a été évalué avec soin. Le taux d'abandon global a été de 28 %, mais a beaucoup varié d'un essai à l'autre, allant de 11 à 33 %.

Douze pour cent (12 %) des patientes ont abandonné le traitement pour des raisons médicales et 16 % pour d'autres raisons. Les raisons médicales les plus courantes d'abandon du traitement ont été les maux de tête, les nausées et vomissements et les saignements intermenstruels.

Le taux d'abandon du traitement pour des raisons médicales ou non a beaucoup baissé après le 6<sup>e</sup> cycle.

**Tableau 9 : Abandon du traitement au cours des six premiers cycles**

Étude	Total		Effets secondaires	
Carlborg	67/417	(16 %)	47/417	(11 %)
70 015	85/254	(33 %)	23/254	(9 %)
81 182	30/258	(11 %)	17/258	(6 %)
1 124	185/696	(27 %)	85/696	(12 %)
79 184	122/367	(33 %)	62/367	(16 %)
70 127	63/258	(24 %)	20/258	(8 %)
70 101	44/210	(22 %)	-	
70 124	1883/6272	(30 %)	824/6272	(13 %)
Globalement	2479/8732	(28 %)	1078/8732	(12 %)

Au cours de tous les essais, des patientes ont admis avoir parfois oublié de prendre le comprimé ([Tableau 10](#)). Des patientes ont admis des erreurs au cours de 1211 cycles de traitement par TRIQUILAR (2,4 %).

**Tableau 10 : Erreurs des patientes – Cycles**

Essai	Nombre total de cycles	Nombre de cycles où il y a eu une erreur de la patiente	
		Nombre	Pourcentage
Carlborg	3 197	258	(8 %)
70 015	1 440	15	(0,9 %)
81 182	1 529	23	(1,5 %)
1 124	6 628	112	(1,7 %)
79 184	3 588	5	(0,2 %)
70 127	3 521	116	(3,0 %)
70 101	2 252	51	(4,0 %)
70 124	28 638	631	(2,1 %)
<b>Total</b>	<b>50 793</b>	<b>1 211</b>	<b>(2,4 %)</b>

Comme le montre le [Tableau 11](#), il y a eu au total 21 grossesses au cours des huit essais. Dix d'entre elles ont été attribuées à des erreurs des patientes et les onze autres à des échecs de la méthode. Le [Tableau 12](#) présente les résultats de l'analyse des tables de survie et l'indice de Pearl.

**Tableau 11 : Grossesses**

Essai	Patientes	Grossesse attribuable à une erreur de la patiente	Grossesse non attribuable à une erreur de la patiente	Total
Carlborg	417	1	-	1
70 015	254	0	-	0
81 182	278	1	-	1
1 124	696	0	-	0
79 184	367	4	1	5
70 127	255	1	-	1
70 101	210	0	-	0
70 124	6271	3	10	13
<b>Total</b>	<b>8748</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>21</b>

Indice de Pearl = 0,3

**Tableau 12 : Taux de grossesse global**

Méthode	Échec de la méthode + erreur de la patiente	Échec de la méthode
Analyse des tables de survie	0,65	0,40
Indice de Pearl	0,60	0,30

Au cours de l'important essai multicentrique de phase IV, dix grossesses ont été signalées (échec de la méthode). Au cours de cet essai, l'indice de Pearl a été de 0,4 et l'analyse des tables de survie a donné un résultat de 0,69.

Au cours des sept autres essais, menés auprès de 2477 femmes traitées pendant 22 155 cycles, il y a eu une seule grossesse attribuable à l'échec de la méthode. Au cours de ces essais, l'indice de Pearl a été de 0,06, soit environ cinq fois plus faible.

Les prélèvements obtenus par biopsie de l'endomètre à divers moments au cours du cycle ont été évalués selon les critères de Noyes. Globalement, on a montré que ce contraceptif triphasique cause un degré modéré de prolifération endométriale au cours de la première phase du cycle, des modifications sécrétoires prématurées au cours de la deuxième phase et un développement et une maturation minimales mais continus au cours de la troisième phase qui ne se rapprochent pas de ce qu'on observe au cours d'un cycle normal.

### **Renseignements généraux**

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

**Tableau 13 : Nombre de grossesses pour 100 femmes par année**

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

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Lévonorgestrel**

Le lévonorgestrel est un dérivé de la 19-nortestostérone. Les études sur des animaux (lapins, rats et souris) et chez l'humain ont montré que le lévonorgestrel est un progestatif très puissant.

Chez des lapines (test de Clauberg), on observe des signes de modifications de l'endomètre après l'administration par voie sous-cutanée de 0,01 mg de lévonorgestrel, ce qui correspond à 2 µg/kg/jour. Ces modifications sont aussi mises en évidence par l'examen histologique quand le lévonorgestrel est administré par voie orale à des doses allant de 0,03 à 0,3 mg, ce qui correspond à environ 6 à 60 µg/kg/jour.

Chez des rates gravides ovariectomisées au cours des quatre jours suivant la conception, l'administration par voie sous-cutanée de 0,002 mg de lévonorgestrel a permis le maintien des blastocystes. L'activité anti-œstrogénique ou anti-progestative du lévonorgestrel a aussi été démontrée dans divers modèles de rats et de souris. Le lévonorgestrel est significativement plus puissant que la progestérone et environ 83 fois plus puissant que l'acétate de chlormadinone.

Le lévonorgestrel n'a pas d'activité œstrogénique et des effets androgéniques ne sont observés qu'avec de fortes doses. Le lévonorgestrel a aussi influé sur la fonction gonadotrope partielle de

l'antéhypophyse au cours de toutes les expériences (test d'inhibition testiculaire, test de parabiose, test d'inhibition de l'ovulation).

Comme d'autres progestatifs, le lévonorgestrel, administré à des doses relativement élevées, accroît l'insulinosécrétion chez le rat et le chien.

### **Éthinylestradiol**

L'éthinylestradiol est un puissant œstrogène dont l'efficacité est semblable à celle de l'estradiol quand il est administré par voie orale. Toutefois, la puissance relative de l'éthinylestradiol administré par voie orale est de trois à 30 fois supérieure à celle de l'estradiol pour ce qui est des effets œstrogéniques périphériques et antigonadotropes, de l'inhibition de l'ovulation et des effets anticonceptionnels.

L'éthinylestradiol a aussi exercé des effets semblables à ceux d'autres œstrogènes sur le métabolisme des glucides et des lipides, soit augmentation importante de la teneur du foie en glycogène, augmentation du glycérol total sérique et diminution du taux sérique de cholestérol. Il y avait aussi une augmentation du taux de phospholipides après un mois de traitement.

L'effet de l'éthinylestradiol sur le métabolisme des glucides et des lipides témoigne en outre d'un effet œstrogénique sur le cortex pituitaire/surrénalien, tel qu'une augmentation de la sécrétion de corticotrophine et possiblement d'hormone de croissance.

### **Éthinylestradiol/lévonorgestrel**

Les œstroprogestatifs utilisés chez les femmes ne sont pas optimaux pour les expériences sur des animaux de laboratoire en raison du rapport œstrogène-progestatif (de 1:1,67 à 1:4,17).

Chez des animaux (rates et lapines), les doses relatives d'œstrogène sont beaucoup plus faibles que les doses de progestatif nécessaires, c'est-à-dire que l'écart entre les doses optimales d'œstrogène et de progestatif est plus grand. Chez l'animal, le progestatif qui contient un œstroprogestatif qui est optimal chez la femme produit peu ou pas d'effet. Par conséquent, la dose d'éthinylestradiol administrée par voie orale qui inhibe efficacement l'ovulation chez la rate est de 30 à 300 µg/jour.

Par contre, une dose de 3 mg/jour de lévonorgestrel n'est que légèrement efficace chez l'animal.

Chez la rate, l'éthinylestradiol produit une inhibition de l'implantation proportionnelle à la dose quand il est administré par voie orale à raison de 7,6 à 11,4 µg/jour. Selon le test d'inhibition de l'implantation, le lévonorgestrel ne produit pas d'effet inhibiteur quand il est administré à raison de moins de 2,5 mg/jour. Le test d'inhibition testiculaire chez le rat a montré qu'une dose de 0,25 µg/jour d'éthinylestradiol (administrée par voie orale) suffit pour réduire de façon significative le poids des testicules. Le lévonorgestrel administré par voie orale n'a par contre à peu près pas d'effet, même à la forte dose de 125 µg/jour.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Des études de toxicité aiguë ont été effectuées sur l'administration par voie orale, intrapéritonéale (i.p.) et sous-cutanée (s.c.) de lévonorgestrel seul, d'éthinylestradiol seul et d'une association des deux dans un rapport 5:1.

Le [Tableau 14](#) présente les résultats de ces études.

**Tableau 14 : Résumé des études de toxicité aiguë**

Espèce	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> de lévonorgestrel	DL <sub>50</sub> d'éthinylestradiol	DL <sub>50</sub> de lévonorgestrel + éthinylestradiol (5:1)
Souris	orale	> 4,0 g/kg	> 2,5 g/kg	> 2,5 g/kg
Souris	i.p.	> 3,9 g/kg	0,69 g/kg	1,32 à 1,65 g/kg
Souris	s.c.	> 4,0 g/kg	> 2,6 g/kg	> 2,5 g/kg
Rat	orale	> 4,0 g/kg	suspension : > 5,0 g/kg solution : 1,5 g/kg	> 2 g/kg
Rat	i.p.	> 5,0 g/kg	0,97 g/kg	environ 2 g/kg
Rat	s.c.	> 4,0 g/kg chute des poils		> 2 g/kg
Chien	orale		> 1,0 g/kg	

Les deux composés n'ont pratiquement pas été toxiques au cours des études de toxicité aiguë.

## Toxicité chronique

**Tableau 15 : Études de toxicité chronique**

Espèce	Médicament, voie d'administration et dose	Durée du traitement	Symptômes	Résultats
RAT 16/sexe/groupe	Norgestrel, orale 0,0001 %, 0,0005 %, 0,0025 %	26 semaines	Pas de signes ni de symptômes de toxicité.	Pas de changements histopathologiques.
	Lévonorgestrel, orale 0,00005 %, 0,00025 %, 0,00125 %	26 semaines	Prise de poids significativement moins marquée chez les femelles recevant de faibles doses; aucun autre signe de toxicité.	Pas d'anomalies à l'examen histopathologique.
CHIEN 6/sexe/groupe	Lévonorgestrel, orale 0,05, 0,1, 0,5 mg/kg	26 semaines	Pas d'œstrus chez aucune des chiennes. Augmentation du volume mammaire chez toutes les femelles sauf 2 et 8 des mâles. Rougeur et augmentation du volume du clitoris proportionnelles à la dose. Réduction significative du cholestérol avec toutes les doses.	Pas d'effets liés à la dose sur l'examen ophtalmologique, l'ECG, les fonctions hémostatiques, les résultats de l'analyse d'urine et le poids des organes.
CHIEN 16 femelles/dose	Norgestrel, orale 0, 3,0, 15,0, 37,5 µg/kg	continu 7 ans	Inhibition de l'œstrus à toutes les doses sauf la plus faible. Augmentation du volume de l'utérus et hyperplasie endométriale aux doses de 15 et 37,5 µg/kg.	Dose de 37,5 µg/kg de norgestrel : kystes et absence de phase lutéale chez de nombreux animaux. Un cas de carcinome mammaire (37,5 µg/kg).
	Lévonorgestrel, orale 0,5 mg/kg	cyclique - 7 ans	Augmentation du volume du clitoris chez la majorité des animaux. Hématocrite et hémoglobine faibles ou augmentation significative de la SGPT. Augmentation du fibrinogène.	Augmentation de la fréquence des adénomes mammaires bénins. Un cas d'adénocarcinome. Beaucoup de kystes vaginaux et absence de phase lutéale.
SINGE RHÉSUS 16 femelles/dose	Norgestrel, orale 0, 3, 15, 75 µg/kg	continu 10 ans (78 mois)	Pertes vaginales rouges moins courantes aux doses de 15 et 75 µg/kg.	Trois cas de nodules mammaires à la dose de 75 µg/kg et un cas avec chacune des doses de 3 et 15 µg/kg.
	Lévonorgestrel, orale 1 mg/kg	cyclique - (21 jours) 10 ans (78 mois)	Pertes vaginales rouges plus courantes pendant la période de retrait. Augmentation de la concentration de fibrinogène.	Un cas de nodules mammaires.

**Tableau 15 : Études de toxicité chronique**

Espèce	Médicament, voie d'administration et dose	Durée du traitement	Symptômes	Résultats
SOURIS 40/sexe/dose	I Norgestrel II Éthinylestradiol III Norgestrel + éthinyloestradiol (10 + 1), orale, 0,02 + 0,002 mg/kg 0,7 + 0,07 mg/kg 2,0 + 0,2 mg/kg 3,0 + 0,3 mg/kg	80 semaines	Éthinylestradiol : réduction de la prise de poids aux 3 doses les plus fortes. Norgestrel + éthinylestradiol : réduction de la prise de poids aux 3 doses les plus fortes. Norgestrel : pas d'effets.	Éthinylestradiol : augmentation significative du nombre de tumeurs malignes. Lymphocarcinome chez les mâles et tumeurs interstitielles chez les femelles. Éthinylestradiol + norgestrel : même effet. Norgestrel : pas d'effet tumorigène significatif.
RAT 40/sexe/dose	I Norgestrel II Éthinylestradiol III Norgestrel + éthinyloestradiol (10 + 1) orale 0,02 + 0,002 mg/kg 0,5 + 0,05 mg/kg 2,0 + 0,2 mg/kg	104 semaines	Norgestrel : pas d'effets. Éthinylestradiol : réduction proportionnelle à la dose de la prise de poids. Norgestrel + éthinylestradiol : réduction proportionnelle à la dose de la prise de poids.	Augmentation significative du nombre de tumeurs mammaires malignes et bénignes par rapport aux animaux témoins chez les mâles et les femelles recevant les deux plus fortes doses d'éthinylestradiol, seul ou en association au norgestrel. Les changements hématologiques survenus comprenaient un cas de leucémie avec la plus faible dose de norgestrel + éthinylestradiol.
CHIEN 12 femelles/dose	I Norgestrel II Éthinylestradiol III Norgestrel + éthinyloestradiol, orale I 0,1 à 0,25 mg/kg II 0,01 mg/kg III 0,1 + 0,025 mg/kg 0,1 + 0,01 mg/kg 0,25 + 0,025 mg/kg	7 ans	Norgestrel : prise de poids à la dose de 0,1 mg/kg. Augmentation légère ou modérée de la SGPT chez les animaux traités et augmentation du fibrinogène chez certains animaux. Le norgestrel, seul et en association à l'éthinylestradiol, a aussi inhibé l'œstrus.	Augmentation proportionnelle à la dose du nombre d'adénomes mammaires dans les groupes recevant le norgestrel. Augmentation possible du nombre d'adénomes bénins et de papillomes intracanaux aux fortes doses de norgestrel.
SINGE RHÉSUS 16 femelles/dose	I Norgestrel II Éthinylestradiol III Norgestrel + éthinyloestradiol, orale I 0,02, 0,1, 0,5 mg/kg II 0,002, 0,01, 0,05 mg/kg III 0,02 + 0,002 mg/kg 0,1 + 0,01 mg/kg 0,5 + 0,05 mg/kg	10 ans	Augmentation de la prise de poids à la dose de 0,5 mg/kg de norgestrel. Augmentation des concentrations de fibrinogène avec le norgestrel, seul ou en association à l'éthinylestradiol. Dépigmentation de la rétine plus fréquente avec l'éthinylestradiol, seul ou en association au norgestrel.	Pas d'anomalies.

## RÉFÉRENCES

1. Asherson RA, Cervera R, Font J. Multiorgan thrombotic disorders in systemic lupus erythematosus: a common link? *Lupus*. 1992 Aug;1(4):199-203.
2. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Hemolytic uremic syndrome. Summary of contraindications to oral contraceptives New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 211-8.
3. Kwaan HC, Soff GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome *Semin Hematol*. 1997;34(2):81-9.
4. Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1994 Jul;3(4):436-45.
5. Stewart CL, Tina LU. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Rev*. 1993 Jun;14(6):218-24.
6. Hudson M, Chitolie A, Hutton RA, Smith MS, Pounder RE, Wakefield AJ. Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1996 May;38(5):733-7.
7. Koenigs KP, McPhedran P, Spiro HM. Thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1987 Dec;9(6):627-31.
8. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sick Cell Disease. Summary of contraindications to oral contraceptives New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 243-6.
9. Adams HP, Biller J. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1996. p. 1014-9.
10. Carlone JP, Keen PD. Oral contraceptive use in women with chronic medical conditions. *Nurse Pract*. 1989 Sep;14(9):9-10, 6.
11. Gross U, Honcamp M, Daume E, Frank M, Dusterberg B, Doss MO. Hormonal oral contraceptives, urinary porphyrin excretion and porphyrias. *Horm Metab Res*. 1995 Aug;27(8):379-83.
12. Petri M, Robinson C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 May;40(5):797-803.
13. Galimberti D. Chorea induced by the use of oral contraceptives. Report of a case and review of the literature. *Ital J Neurol Sci*. 1987 Aug;8(4):383-6.
14. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sydenham's chorea. Summary of contraindications to oral contraceptives New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 415-9.

15. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Herpes gestationis. Summary of contraindications to oral contraceptives New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 367-70.
16. Morgan JK. Herpes gestationis influenced by an oral contraceptive. *Br J Dermatol.* 1968 Jul;80(7):456-8.
17. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Otosclerosis. Summary of contraindications to oral contraceptives New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 387-91.
18. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer.* 2006 Aug 7;95(3):385-9.
19. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol.* 1994 Aug 1;140(3):268-78.
20. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1995 Nov;37(5):668-73.
21. Logan RF, Kay CR. Oral contraception, smoking and inflammatory bowel disease--findings in the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. *Int J Epidemiol.* 1989 Mar;18(1):105-7.
22. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray R, Hsu J-P, Vessey MP. General summary of findings; general conclusions; implications. The Walnut Creek Contraceptive Drug Study: a prospective study of the side effects of oral contraceptives Volume III: An interim report: a comparison of disease occurrence leading to hospitalization or death in users and nonusers of oral contraceptives NIH Publication No 81-564 Bethesda (MD): US Department of Health, Education, and Welfare, Center for Population Research; 1981. p. 211-38.
23. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of oral contraceptive use on reoperation following surgery for Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1992 Sep;37(9):1377-82.
24. Vessey M, Jewell D, Smith A, Yeates D, McPherson K. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 Apr 26;292(6528):1101-3.
25. Binkley KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Sep;106(3):546-50.
26. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med.* 2003 Mar;114(4):294-8.
27. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med.* 2001 Nov 12;161(20):2417-29.
28. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva: World Health Organization, Reproductive Health and Research 2004: 1-176.

29. Heikkila M, Haukkamaa M, Luukkainen T. Levonorgestrel in milk and plasma of breast-feeding women with a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception*. 1982 Jan;25(1):41-9.
30. Nilsson S, Nygren KG, Johansson ED. Ethinyl estradiol in human milk and plasma after oral administration. *Contraception*. 1978 Feb;17(2):131-9.
31. Barditch-Crovo P, Trapnell CB, Ette E, Zacur HA, Coresh J, Rocco LE, et al. The effects of rifampin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther*. 1999 Apr;65(4):428-38.
32. LeBel M, Masson E, Guilbert E, Colborn D, Paquet F, Allard S, et al. Effects of rifabutin and rifampicin on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and norethindrone. *J Clin Pharmacol*. 1998 Nov;38(11):1042-50.
33. Geurts TBP, Goorissen EM, Sitsen JMA. Anticonvulsants. Summary of drug interactions with oral contraceptives. Carnforth: The Parthenon Publishing Group; 1993. p. 49-57.
34. Geurts TBP, Goorissen EM, Sitsen JMA. Mechanisms of Drug Interactions. Summary of drug interactions with oral contraceptives. Carnforth: The Parthenon Publishing Group; 1993. p. 11-22.
35. Krauss GL, Brandt J, Campbell M, Plate C, Summerfield M. Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians. *Neurology*. 1996 Jun;46(6):1534-9.
36. Perucca E. The new generation of antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. *Br J Clin Pharmacol*. 1996 Nov;42(5):531-43.
37. Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs. Clinical considerations. *Clin Pharmacokinet*. 1996 Dec;31(6):470-93.
38. Saano V, Glue P, Banfield CR, Reidenberg P, Colucci RD, Meehan JW, et al. Effects of felbamate on the pharmacokinetics of a low-dose combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther*. 1995 Nov;58(5):523-31.
39. Stockley IH. Oral contraceptive and related sex hormone drug interactions. *Contraceptive drug interactions: Pharmaceutical Press*; 1996. p. 462-79.
40. Geurts TBP, Goorissen EM, Sitsen JMA. Griseofulvin. Summary of drug interactions with oral contraceptives. Carnforth: The Parthenon Publishing Group; 1993. p. 70-1.
41. Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH, et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Aug;46(2):111-6.
42. Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, Hutman HW, McDonough M, Lamson M, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Apr 15;29(5):471-7.
43. Geurts TBP, Goorissen EM, Sitsen JMA. Immunosuppressants. Summary of drug interactions with oral contraceptives. Carnforth: The Parthenon Publishing Group; 1993. p. 91-3.

44. Heuner A. Absolute bioavailability of levonorgestrel from MICROLUT and dose linearity of levonorgestrel pharmacokinetics in 18 healthy, young women 1994 Aug. 24. Report No. A229, Study Nos. ME92085, KI92080, KI93067
45. Humpel M, Wendt H, Dogs G, Weiss C, Rietz S, Speck U. Intraindividual comparison of pharmacokinetic parameters of d-norgestrel, lynestrenol and cyproterone acetate in 6 women. *Contraception*. 1977;16(2):199-215.
46. Humpel M, Wendt H, Pommerenke G, Weiss C, Speck U. Investigations of pharmacokinetics of levonorgestrel to specific consideration of a possible first-pass effect in women. *Contraception*. 1978 Mar;17(3):207-20.
47. Kuhnz W, Staks T, Jutting G. Pharmacokinetics of levonorgestrel and ethinylestradiol in 14 women during three months of treatment with a tri-step combination oral contraceptive: serum protein binding of levonorgestrel and influence of treatment on free and total testosterone levels in the serum. *Contraception*. 1994 Dec;50(6):563-79.
48. Fotherby K. Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception*. 1996 Aug;54(2):59-69.
49. Kuhnz W, Schutt B, Woloszczak R. Influence of changes in the concentration of sex hormone-binding globulin in human serum on the protein binding of the contraceptive steroids levonorgestrel, 3-keto-desogestrel and gestodene. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1994 Apr;48(5-6):573-80.
50. Stanczyk FZ, Roy S. Metabolism of levonorgestrel, norethindrone, and structurally related contraceptive steroids. *Contraception*. 1990 Jul;42(1):67-96.
51. Back DJ, Houlgrave R, Tjia JF, Ward S, L'E. Orme M. Effect of the progestogens, gestodene, 3-keto desogestrel, levonorgestrel, norethisterone and norgestimate on the oxidation of ethinylestradiol and other substrates by human liver microsomes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1991;38(2):219-25.
52. Humpel M, Nieuweboer B, Wendt H, Speck U. Investigations of pharmacokinetics of ethinylestradiol to specific consideration of a possible first-pass effect in women. *Contraception*. 1979 Apr;19(4):421-32.
53. Kuhnz W, Blode H, Zimmermann H. Pharmacokinetics of exogenous natural and synthetic estrogens and antiestrogens. In: Oettel M, Schillinger E, editors. *Handbook of experimental pharmacology - Pharmacology and clinical application of estrogens and antiestrogens*. Berlin: Springer-Verlag; 1999. p. 281-91.
54. Speck U, Wendt H, Schulze PE, Jentsch D. Bio-availability and pharmacokinetics of cyproterone acetate-14C and ethinylestradiol-3H after oral administration as a coated tablet (SH B 209 AB). *Contraception*. 1976 Aug;14(2):151-63.
55. Kuhnz W, Pfeffer M, al-Yacoub G. Protein binding of the contraceptive steroids gestodene, 3-keto-desogestrel and ethinylestradiol in human serum. *J Steroid Biochem*. 1990 Feb;35(2):313-8.
56. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.

57. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
58. Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007 May;75(5):344-54.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE

Pr TRIQUILAR®

(comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol, USP)

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

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Emploi du médicament

- Contraception

#### Effet du médicament

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

Les pilules anticonceptionnelles agissent de deux façons :

1. elles inhibent la libération mensuelle d'un ovule par les ovaires
2. elles modifient le mucus produit par le col de l'utérus, ce qui ralentit le déplacement des spermatozoïdes dans le mucus et l'utérus.

#### *Efficacité des pilules anticonceptionnelles*

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

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

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

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

#### *Autres méthodes de contraception*

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

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

#### *Nombre de grossesses pour 100 femmes par année :*

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

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

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

#### Circonstances dans lesquelles il est déconseillé de prendre ce médicament

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

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

- caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs ou thrombophlébite (inflammation des veines)
- accident vasculaire cérébral (AVC), crise cardiaque ou coronaropathie (p. ex. angine de poitrine), ou trouble qui

pourrait être un signe avant-coureur d'AVC (comme un accident ischémique transitoire ou un léger AVC réversible)

- maladie des valvules cardiaques accompagnée de complications
- anomalies connues du système de coagulation sanguine qui accroissent le risque de formation de caillots de sang
- hypertension grave
- diabète accompagné de complications
- taux très élevé de cholestérol ou de triglycérides dans le sang
- tabagisme chez une femme de plus de 35 ans
- migraine
- vous devez subir une chirurgie lourde
- vous devez garder le lit pendant une longue période
- vous prenez l'ombitasvir, le paritaprèvir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir pour le traitement de l'hépatite C (maladie infectieuse du foie causée par le virus de l'hépatite C)
- jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau), maladie du foie ou tumeur du foie
- cancer du sein ou de l'utérus ou autre cancer œstrogéno-dépendant connu ou soupçonné
- saignement vaginal inhabituel et inexplicable
- perte de la vue causée par une maladie des vaisseaux sanguins des yeux
- vous êtes enceinte ou croyez l'être
- pancréatite (inflammation du pancréas) associée à des taux élevés de matières grasses dans le sang
- allergie (hypersensibilité) à l'éthinylestradiol, au lévonorgestrel ou à un des autres ingrédients de TRIQUILAR (voir **Ingrédients médicinaux** et **Ingrédients non médicinaux**).

### **Ingrédients médicinaux**

lévonorgestrel et éthinylestradiol

### **Ingrédients non médicinaux**

carbonate de calcium, amidon de maïs, glycérine, lactose, stéarate de magnésium, cire de montanglycol, polyéthylène glycol, polyvinylpyrrolidone, oxyde de fer rouge, sucrose, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune

### **Présentation**

TRIQUILAR est un contraceptif oral combiné qui contient trois combinaisons différentes de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol, comme le montrent les tableaux ci-dessous. TRIQUILAR est offert selon un schéma de 21 jours ou de 28 jours. Les pilules correspondant à chaque phase contiennent des quantités de médicaments différentes et doivent être prises successivement.

### TRIQUILAR 21 (schéma de 21 jours)

Jour	Description de la pilule	Quantité de lévonorgestrel	Quantité d'éthinylestradiol
1 à 6	brun pâle	0,05 mg	0,03 mg
7 à 11	blanche	0,075 mg	0,04 mg
12 à 21	ocreuse	0,125 mg	0,03 mg

### TRIQUILAR 28 (schéma de 28 jours)

Jour	Description de la pilule	Quantité de lévonorgestrel	Quantité d'éthinylestradiol
1 à 6	brun pâle	0,05 mg	0,03 mg
7 à 11	blanche	0,075 mg	0,04 mg
12 à 21	ocreuse	0,125 mg	0,03 mg
22 à 28	Un peu plus grosse, blanche	pas d'ingrédients actifs	

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

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

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

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

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

**AVANT d'utiliser TRIQUILAR, consultez votre médecin ou un pharmacien dans les cas suivants :**

- vous êtes fumeuse
- vous avez un excès de poids
- vous avez déjà eu une maladie des seins (p. ex. bosses dans les seins) ou avez des antécédents familiaux de cancer du sein
- vous êtes atteinte d'hypertension
- vous avez un taux de cholestérol élevé
- vous êtes atteinte de diabète
- vous avez une maladie du cœur ou des reins
- vous avez des antécédents de convulsions/d'épilepsie
- vous avez des antécédents de dépression
- vous avez des antécédents de maladie du foie ou de jaunisse
- vous portez des verres de contact
- vous avez des fibromes utérins (tumeurs bénignes de l'utérus)
- vous êtes peut-être enceinte ou allaitez
- vous souffrez de lupus érythémateux aigu disséminé
- vous souffrez d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin telle que maladie de Crohn ou colite ulcéreuse
- vous souffrez du syndrome hémolytique et urémique
- vous souffrez d'anémie drépanocytaire
- vous avez des problèmes des valvules cardiaques et/ou un rythme cardiaque irrégulier
- vous souffrez d'un trouble appelé œdème de Quincke héréditaire ou avez déjà présenté une enflure de parties du corps comme les mains, les pieds, le visage ou les voies aériennes.

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

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

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

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

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

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

**RISQUES DE LA PRISE DE TRIQUILAR**

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

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

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

- douleur vive à la poitrine pouvant être aggravée par l'inspiration profonde, toux avec expectoration de sang, apparition soudaine d'un essoufflement ou d'une respiration rapide, sentiment d'anxiété, grave sensation de tête légère ou graves étourdissements et battements de cœur rapides ou irréguliers, symptômes pouvant témoigner de la présence d'un caillot de sang dans un poumon.
- douleur et/ou enflure d'un mollet ou le long d'une veine de la jambe, douleur ou sensibilité de la jambe parfois ressentie seulement en station debout ou pendant la marche, augmentation de la sensation de chaleur dans la jambe touchée et rougeur ou décoloration de la peau de la jambe. Ces symptômes peuvent témoigner de la présence d'un caillot de sang dans une jambe.
- douleur thoracique constrictive, gêne, pression, lourdeur, sensation de constriction ou de plénitude du thorax, du bras ou sous le corps du sternum; douleur irradiant au dos, à la mâchoire, à la gorge, au bras ou à l'estomac; sensation de plénitude, d'indigestion ou d'étouffement; transpiration, nausées, vomissements ou étourdissements, faiblesse, anxiété ou essoufflement extrême et battements de cœur rapides ou irréguliers. Ces symptômes peuvent témoigner d'une crise cardiaque.

- mal de tête grave soudain ou qui s'aggrave, trouble de la démarche, étourdissements ou perte de l'équilibre ou de la coordination soudains, perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise d'épilepsie, confusion ou troubles de la vue, de la parole ou de la compréhension soudains et faiblesse ou engourdissement soudain du visage, d'un bras ou d'une jambe. Ces symptômes peuvent témoigner d'un accident vasculaire cérébral.
- perte partielle ou totale soudaine de la vue. Ces symptômes peuvent témoigner d'un caillot de sang dans un œil.
- d'autres signes de caillots de sang, dont douleur, enflure ou léger bleuïssement des extrémités soudains et abdomen aigu.

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

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

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

## 2. Cancer du sein

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

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

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

## 3. Cancer du col de l'utérus

Au cours de certaines études, il y a eu une augmentation de la fréquence du cancer du col de l'utérus chez les femmes prenant un contraceptif hormonal, bien que cela ait pu être attribuable à

des facteurs autres que la prise d'un contraceptif oral. On n'a toutefois pas assez de données pour exclure la possibilité que les contraceptifs oraux puissent causer de tels cancers.

## 4. Tumeurs du foie

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

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

## 5. Maladie de la vésicule biliaire

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

## 6. Prise au cours de la grossesse

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

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

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

## 8. Grossesse après l'arrêt de la prise de TRIQUILAR

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

## 9. Prise pendant l'allaitement

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

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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

### Les médicaments qui peuvent avoir une interaction avec TRIQUILAR sont notamment :

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

TRIQUILAR peut aussi interagir avec d'autres médicaments.

### Les produits à base d'herbes médicinales ou aliments qui peuvent avoir une interaction avec TRIQUILAR sont notamment :

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

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

## UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

### COMMENT PRENDRE TRIQUILAR

#### 1. LISEZ CES DIRECTIVES :

- avant de commencer à prendre les pilules et
  - en cas de doute sur ce que vous devez faire.
2. **VÉRIFIEZ LA PLAQUETTE** pour savoir si elle contient 21 ou 28 pilules.
- **Plaquette de 21 pilules :** prise d'une pilule contenant des hormones (6 brun pâle, 5 blanches et 10 ocreuses) chaque jour pendant trois semaines et d'aucune pilule la 4<sup>e</sup> semaine.



OU

- **Plaquette de 28 pilules :** prise d'une pilule contenant des hormones (6 brun pâle, 5 blanches et 10 ocreuses) chaque jour pendant trois semaines puis d'une pilule « aide-mémoire » ne contenant pas d'hormones (pilule blanche légèrement plus grosse) chaque jour pendant une semaine.

Lun. Mar. Mer. Jeu. Ven. Sam. Dim.



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

3. Vous devriez utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. condoms en latex ou en polyuréthane et mousse ou gel spermicide) pendant les sept premiers jours du premier cycle de prise des pilules au cas où vous oublieriez de prendre des pilules pendant que vous vous habituez à les prendre.
4. **Si un médecin vous prescrit un traitement médical quelconque, ne manquez pas de lui dire que vous prenez des pilules anticonceptionnelles.**
5. **LES VOMISSEMENTS, LA DIARRHÉE OU CERTAINS MÉDICAMENTS**, tels que les antibiotiques, peuvent réduire l'efficacité des pilules. Utilisez une méthode supplémentaire, comme des condoms en latex ou en polyuréthane et une mousse ou un gel spermicide, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou vous rendre à la clinique.
6. Consultez votre médecin dans les trois mois suivant l'examen initial et, par la suite, au moins une fois par année.
7. Ne prenez les pilules que sur l'avis de votre médecin. Il est important que vous preniez les pilules conformément aux directives du médecin, sans quoi vous pourriez tomber enceinte.
8. Votre médecin vous conseillera sur le délai à respecter avant de commencer à prendre la pilule anticonceptionnelle après un accouchement, une fausse-couche ou un avortement thérapeutique.
9. **VOUS POUVEZ PRENDRE LA PILULE ANTICONCEPTIONNELLE DE FAÇON ININTERROMPUE (SANS PÉRIODE DE REPOS).**
10. **SI VOUS AVEZ D'AUTRES QUESTIONS, TÉLÉPHONEZ À VOTRE MÉDECIN OU À LA CLINIQUE.**

#### ***QUAND ENTAMER LA PREMIÈRE PLAQUETTE DE PILULES***

#### **LISEZ CES DIRECTIVES :**

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

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

#### **SCHÉMA DE 21 JOURS**

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

1. **LE PREMIER JOUR DE VOS RÈGLES (SAIGNEMENTS) EST LE JOUR 1 DU CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre les pilules le jour 1 ou le jour 5 de votre cycle ou encore le premier dimanche après le début de vos règles. Si vos règles commencent un dimanche, prenez votre première pilule ce jour-là.
2. Au dos de la plaquette, sur fond rouge, il y a une phrase qui dit « Jour de la première prise », suivie des jours de la semaine. Sous chaque jour, il y a un cercle noir : perforez celui qui correspond au jour de la prise de la première pilule.
3. La première pilule à prendre est celle qui est dans le cercle rouge marqué « 1 ».
4. Prenez une pilule par jour en suivant le sens des flèches.
5. Une fois les 21 pilules prises, attendez sept jours puis entamez une autre plaquette de pilules TRIQUILAR 21. Pendant les sept jours où vous ne prenez pas de pilules, vous devriez avoir vos règles.
6. La première pilule de toutes les plaquettes suivantes doit toujours être prise le même jour de la semaine que celle de la première plaquette de pilules TRIQUILAR 21.

#### **SCHÉMA DE 28 JOURS**

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

1. **LE PREMIER JOUR DE VOS RÈGLES (SAIGNEMENTS) EST LE JOUR 1 DU CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre les pilules le jour 1 ou le jour 5 de votre cycle ou encore le premier dimanche après le début de vos règles. Si vos règles commencent un dimanche, prenez votre première pilule ce jour-là.
2. Choisissez la vignette sur laquelle le jour où vous prenez la première pilule est en bleu et jetez les autres vignettes.
3. Collez la vignette à l'endroit indiqué sur la plaquette en alignant la partie bleue avec la case bleue marquée « DÉBUT ».
4. Prenez les pilules en commençant par celle correspondant à la case bleue marquée « DÉBUT ».

5. Prenez une pilule par jour en suivant le sens des flèches. Vous devriez avoir vos règles pendant la dernière semaine de la prise des pilules.
6. Une fois toutes les pilules prises, entamez une autre plaquette de pilules TRIQUILAR 28 le lendemain.
7. La première pilule de toutes les plaquettes suivantes doit toujours être prise le même jour de la semaine que celle de la première plaquette de pilules TRIQUILAR 28.

**PENDANT LE CYCLE**

**1. PRENEZ UNE PILULE À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE CHAQUE JOUR JUSQU'À CE QUE LA PLAQUETTE SOIT VIDE.**

- Essayez d'associer la prise de la pilule à une activité quotidienne, comme un repas ou le coucher.
- Ne sautez pas de prises même si vous avez des saignements entre les règles ou si vous avez mal au cœur (nausées).
- Ne sautez pas de prises même si vous n'avez pas très souvent de relations sexuelles.

**2. LORSQUE VOUS AVEZ PRIS TOUTES LES PILULES D'UNE PLAQUETTE**

- 21 PILULES

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

- 28 PILULES

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

**Surdosage :**

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

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

**Dose oubliée :**

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

**SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE UNE PILULE À UN MOMENT QUELCONQUE DU CYCLE, VOUS POURRIEZ TOMBER ENCEINTE. LE RISQUE DE GROSSESSE EST PLUS ÉLEVÉ :**

- si vous entamez une plaquette plus tard que prévu
- si vous oubliez de prendre des pilules peu après avoir entamé une plaquette ou quand la plaquette est presque vide.

**EN CAS D'OUBLI**

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

Début le dimanche	Début un autre jour
<b>Oubli d'une pilule brun pâle, blanche ou ocreuse à un moment quelconque</b>	<b>Oubli d'une pilule brun pâle, blanche ou ocreuse à un moment quelconque</b>
Prenez-la aussitôt que vous y pensez et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux pilules le même jour.	Prenez-la aussitôt que vous y pensez et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Vous pourriez donc prendre deux pilules le même jour.
<b>Oubli de deux pilules brun pâle, blanches ou ocreuses de suite</b>	<b>Oubli de deux pilules brun pâle, blanches ou ocreuses de suite</b>
<b>Deux premières semaines :</b> 1. Prenez deux pilules le jour où vous réalisez votre oubli et deux pilules le lendemain. 2. Prenez ensuite un comprimé par jour jusqu'à ce que vous finissiez la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des pilules.	<b>Deux premières semaines :</b> 1. Prenez deux pilules le jour où vous réalisez votre oubli et deux pilules le lendemain. 2. Prenez ensuite un comprimé par jour jusqu'à ce que vous finissiez la plaquette. 3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des pilules.

<p><b>Troisième semaine</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Continuez de prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche.</li> <li>2. Le dimanche, jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des pilules.</li> <li>4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à la clinique.</b></p>	<p><b>Troisième semaine</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre le jour même.</li> <li>2. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des pilules.</li> <li>3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à la clinique.</b></p>
<p><b>Oubli de trois pilules brun pâle, blanches ou ocreuses de suite ou plus</b></p>	<p><b>Oubli de trois pilules brun pâle, blanches ou ocreuses de suite ou plus</b></p>
<p><b>N'importe quand au cours du cycle</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Continuez de prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche.</li> <li>2. Le dimanche, jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre.</li> <li>3. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des pilules.</li> <li>4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à la clinique.</b></p>	<p><b>N'importe quand au cours du cycle</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jetez la plaquette en prenant les précautions voulues et entamez-en une autre le jour même.</li> <li>2. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière) si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli des pilules.</li> <li>3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là.</li> </ol> <p><b>Si vous n'avez pas de règles deux mois de suite, téléphonez à votre médecin ou à la clinique.</b></p>

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

Ayez toujours sous la main :

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

**SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE**, parlez à votre médecin ou téléphonez à la clinique pour discuter de moyens de faciliter la prise des pilules ou de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

#### **Bienfaits non contraceptifs des pilules anticonceptionnelles**

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

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

#### **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Au cours d'études chez des femmes prenant TRIQUILAR, les effets secondaires ci-dessous ont été observés :

#### **Courants :**

douleurs menstruelles, légères pertes de sang, douleur dans les seins, augmentation et diminution de la libido, saignements intermenstruels, changement de la pigmentation cutanée, nausées et/ou vomissements, maux de tête, migraine, dépression, varices, acné.

**Peu courants :**

augmentation de l'appétit, enflure, thrombophlébite (inflammation des veines), prise de poids

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

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

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

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

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptôme/effet secondaire possible		Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou un pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Courant</b>	Humeur triste persistante			✓
<b>Peu courant</b>	Douleur abdominale, nausées ou vomissements ou masse abdominale		✓	
	Bosse dans les seins		✓	

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptôme/effet secondaire possible		Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou un pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
	Douleur thoracique constrictive ou sensation d'oppression			✓
	Douleur ou enflure de la jambe			✓
	Douleur vive à la poitrine, toux avec expectoration de sang ou essoufflement soudain			✓
	Perte partielle ou totale soudaine de la vue ou vision double			✓
	Mal de tête grave soudain ou qui s'aggrave, vomissements, étourdissements, évanouissement, troubles de la vue ou de la parole ou faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe			✓
	Saignement vaginal inattendu		✓	
	Enflure inhabituelle des extrémités		✓	
	Coloration jaune de la peau ou des yeux (jaunisse)			✓

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

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

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

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

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS****Programme Canada Vigilance**

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

- Rendez-vous sur le site [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).
- Composez sans frais le 1-866-234-2345.
- Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et retournez-le :
  - sans frais par télécopieur au 1-866-678-6789 ou
  - par la poste : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 1908C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes « port payé », le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des réactions indésirables sont sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

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

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

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

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

Rédaction du dépliant :



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

Dernière révision : 26 mai 2017

© 2017, Bayer Inc.

® MC : voir [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)