

## MONOGRAPHIE

**PrNATAZIA®**

comprimés de valérate d'estradiol et comprimés de valérate d'estradiol et de diénogest

comprimés à 3,0 mg de valérate d'estradiol  
comprimés à 2,0 mg de valérate d'estradiol et 2,0 mg de diénogest  
comprimés à 2,0 mg de valérate d'estradiol et 3,0 mg de diénogest  
comprimés à 1,0 mg de valérate d'estradiol

Contraceptif oral

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

Date de révision :  
19 août 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 228479

© 2019, 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 .....	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	27
SURDOSAGE .....	30
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	30
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	34
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	34
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	34
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>35</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	35
ÉTUDES CLINIQUES .....	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	41
TOXICOLOGIE .....	44
RÉFÉRENCES .....	50
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE .....</b>	<b>55</b>

## PrNATAZIA®

comprimés de valérate d'estradiol et comprimés de valérate d'estradiol et de diénogest

### 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 3,0 mg de valérate d'estradiol comprimés à 2,0 mg de valérate d'estradiol et 2,0 mg de diénogest comprimés à 2,0 mg de valérate d'estradiol et 3,0 mg de diénogest comprimés à 1,0 mg de valérate d'estradiol	lactose monohydraté <i>Une liste complète figure à la rubrique <b>PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</b></i>

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

NATAZIA (valérate d'estradiol, et valérate d'estradiol et diénogest) est indiqué pour :

- la contraception
- le traitement des saignements menstruels abondants idiopathiques après des examens diagnostiques convenables chez les femmes qui choisissent d'utiliser NATAZIA pour la contraception.

On n'a pas évalué l'efficacité de NATAZIA chez les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) de plus de 30 kg/m<sup>2</sup>.

#### CONTRE-INDICATIONS

NATAZIA 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 une cardiopathie valvulaire accompagnée de complications
- qui présentent ou ont déjà présenté un prodrome de thrombose (p. ex. accident ischémique transitoire, angine de poitrine)
- qui présentent un ou des facteurs de risque graves ou de multiples facteurs de risque de thrombose artérielle ou veineuse :
  - hypertension artérielle grave (tension artérielle systématiquement  $\geq 160/100$  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 et anticorps antiphospholipides (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique)
- dyslipoprotéinémie grave
- tabagisme chez une femme de plus de 35 ans
- diabète avec atteinte vasculaire
- chirurgie lourde associée à un risque élevé de thromboembolie postopératoire
- immobilisation prolongée
- qui 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 des saignements utérins/vaginaux anormaux 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** de la présente monographie de produit.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Les fumeuses de plus de 35 ans ne doivent pas utiliser NATAZIA.

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. Il faut conseiller aux femmes de ne pas fumer (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire**).

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

### Généralités

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

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

Les renseignements qui suivent proviennent d'études sur les 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 (2-4), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) (5), la drépanocytose (6), la valvulopathie et la fibrillation auriculaire (7, 8).

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

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

### **Interactions médicamenteuses**

NATAZIA ne doit pas être pris pour la contraception orale avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A4 (p. ex. carbamazépine, phénytoïne, rifampicine et millepertuis commun), ni pendant les 28 jours suivant l'abandon du traitement par ces médicaments, car l'efficacité contraceptive de NATAZIA pourrait être réduite (voir aussi **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

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

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

On a signalé des cas de cancer du sein chez des utilisatrices de NATAZIA (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

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.

Selon une méta-analyse de 54 études épidémiologiques, une légère augmentation du risque relatif de cancer du sein (RR = 1,24) est associée aux CO, surtout aux œstroprogestatifs. Le risque excédentaire disparaît graduellement au cours des dix années qui suivent l'arrêt de la prise d'un COC (17). Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre excédentaire de cas de cancer du sein chez les femmes qui prennent ou ont récemment pris un COC est petit par rapport au risque à vie global de cancer du sein.

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

### ***Cancer du col de l'utérus***

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

### ***Carcinome hépatocellulaire***

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

### **Appareil cardiovasculaire**

On a signalé des cas d'événements cardiovasculaires, y compris d'infarctus du myocarde et de thrombose veineuse profonde, chez des utilisatrices de NATAZIA (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

### ***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 NATAZIA.

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 et 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. L'incidence de l'hypertension augmente avec la teneur en progestatif.

Voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système hématologique et RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Réactions indésirables au médicament survenues depuis la commercialisation.**

## **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, mais ce lien n'est pas bien établi (18-23).

### **Appareil génito-urinaire**

#### ***Saignements utérins/vaginaux***

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

Selon le journal des patientes inscrites aux trois essais cliniques sur l'innocuité et l'efficacité de NATAZIA, à chaque cycle, de 10 à 23 % des femmes ont présenté des saignements intermenstruels (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques**).



## ***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 donnent à penser qu'il y a un lien entre la prise des COC contenant de l'éthinylestradiol et l'augmentation du risque de maladies thrombotiques ou thromboemboliques artérielles et veineuses, 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 (24). 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) (25). 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 (25, 26).

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 rétinienes) chez des utilisatrices de COC. I

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 inexplicable 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 événements thromboemboliques artériels sont notamment l'accident vasculaire cérébral, l'occlusion vasculaire et l'infarctus du myocarde. Les symptômes d'accident vasculaire cérébral sont notamment engourdissement soudain ou faiblesse soudaine du visage, d'un bras ou d'une jambe, surtout du même côté du corps; confusion soudaine ou trouble soudain de l'élocution ou de la compréhension; trouble de la vue uni- ou bilatéral soudain; trouble soudain de la démarche, étourdissements soudains ou perte soudaine de l'équilibre ou de la coordination; maux de tête soudains, graves ou prolongés sans cause connue et perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise d'épilepsie. Les autres signes d'occlusion vasculaire sont notamment douleur, enflure ou léger bleuissement des extrémités soudains et abdomen aigu.

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

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

Voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** : **Appareil cardiovasculaire** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES** : **Réactions indésirables au médicament survenues depuis la commercialisation**.

#### ***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 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 dyslipoprotéïnémie, 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 (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### ***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 (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### ***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.

## **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 (27-29).

## **Système nerveux**

### ***Migraine et maux de tête***

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

## **Œil**

### ***Maladie oculaire***

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

### ***Lésions oculaires***

On a signalé des cas cliniques de thrombose rétinienne associée à l'utilisation d'un contraceptif oral. En cas de perte partielle ou totale 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**

### ***Reproduction/fertilité***

L'incidence de l'embryolétalité associée au valérate d'estradiol a été élevée chez le lapin et le rat et l'on a observé une altération de la fertilité de rates exposées au diénogest *in utero* (1,0 mg/kg/jour) administré à la mère à compter du 17<sup>e</sup> jour de la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement. On recommande donc une surveillance de l'issue de la grossesse et du développement postnatal si le fœtus est par inadvertance exposé à NATAZIA.

### ***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 concevoir afin que la date du début de la grossesse puisse être déterminée. Dans l'intervalle, la femme doit utiliser une autre méthode de contraception.

### ***Aménorrhée***

Certaines femmes peuvent ne pas présenter de saignement de retrait pendant la période où elles ne prennent pas de COC (30). Si les directives de prise du COC ont été respectées, une grossesse est peu probable. Toutefois, si une femme n'a pas respecté ces directives et ne présente pas de saignement de retrait ou si elle ne présente pas de saignement de retrait deux mois de suite, on doit écarter la possibilité d'une grossesse avant de lui permettre de continuer de prendre le COC.

Il peut y avoir une aménorrhée chez les utilisatrices de NATAZIA qui ne sont pas enceintes. Selon le journal des patientes, une aménorrhée survient au cours d'environ 16 % des cycles chez les utilisatrices de NATAZIA. On doit écarter la possibilité d'une grossesse si une femme est aménorrhéique pendant deux cycles de suite ou plus. Une aménorrhée ou une oligoménorrhée peut survenir après l'arrêt de la prise d'un COC, surtout si le trouble était préexistant.

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

#### ***Indice de masse corporelle***

On n'a pas évalué l'innocuité et l'efficacité de NATAZIA chez les femmes ayant un IMC de plus de 30 kg/m<sup>2</sup>.

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

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre de contraceptif oral. Si une femme conçoit pendant le traitement par NATAZIA, 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. Toutefois, si la femme commence à prendre un contraceptif oral une fois la lactation établie, il ne semble pas y avoir d'effet sur la qualité du lait maternel ni sur la quantité de lait produite. Rien ne donne à penser que les contraceptifs oraux à faible teneur hormonale soient nuisibles pour le nourrisson.

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

#### ***Enfants***

L'innocuité et l'efficacité de NATAZIA n'ont pas été établies chez les femmes de moins de 18 ans. NATAZIA n'est pas indiqué avant l'apparition des premières règles.

#### ***Personnes âgées***

NATAZIA n'est pas indiqué après la ménopause.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

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

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

### ***Interférence avec les épreuves de laboratoire***

L'utilisation d'un COC peut modifier les résultats de certaines épreuves de laboratoire, par exemple le dosage des facteurs de coagulation, des lipides et des protéines de liaison et l'épreuve de la tolérance au glucose. Chez les femmes qui reçoivent une hormonothérapie thyroïdienne substitutive, une augmentation de la dose d'hormone thyroïdienne peut être nécessaire parce que les COC augmentent les concentrations sériques de globuline fixant la thyroxine.

## **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 :

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

Les 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 :

- douleur abdominale
- aménorrhée pendant et après le traitement
- troubles auditifs
- saignements intermenstruels
- modifications mammaires (sensibilité, augmentation du volume des seins, sécrétion)
- cataractes
- modifications de l'appétit
- accentuation de la courbure de la cornée
- modifications de la libido
- modification du flux menstruel
- prise ou perte de poids
- chloasma ou mélasme pouvant persister
- ictère cholestatique
- chorée
- syndrome évoquant une cystite
- état dépressif
- diarrhée
- étourdissements
- dysménorrhée
- œdème
- hyperplasies endocervicales
- érythème polymorphe
- érythème noueux
- symptômes gastro-intestinaux (tels que crampes abdominales et ballonnement)
- maux de tête
- syndrome hémolytique et urémique
- éruption hémorragique
- hirsutisme
- hypersensibilité
- dysfonctionnement rénal
- augmentation de la taille d'un léiomyome utérin
- intolérance aux verres de contact
- chute des cheveux
- migraine
- nervosité
- névrite optique
- pancréatite
- porphyrie
- diminution possible de la lactation si le contraceptif oral est pris immédiatement après l'accouchement
- symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel
- rash (allergique)



- phénomène de Raynaud
- diminution de la tolérance aux glucides
- thrombose rétinienne
- rhinite
- microrragies
- stérilité temporaire après l'arrêt du traitement
- urticaire
- candidose vaginale
- pertes vaginales
- 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.*

Un programme de développement clinique distinct a été mené pour chacune des deux indications, les critères d'inclusion, plans et milieu des études ayant été propres à chacune. Les résultats relatifs à l'innocuité sont donc présentés séparément plutôt que réunis.

Les réactions indésirables au médicament signalées chez au moins 1 % des patientes ayant participé aux trois essais cliniques sur **l'utilisation de NATAZIA pour la contraception orale** ont été les suivantes : gêne mammaire, dont douleur mammaire et trouble et douleur mamelonnaires (5,0 %), saignements intermenstruels (métrorrhagie), dont règles irrégulières (4,9 %), maux de tête, dont maux de tête de tension (3,1 %), acné (2,8%), douleur abdominale, dont ballonnement abdominal (1,7 %), aménorrhée (1,7 %), dysménorrhée (1,7 %) et prise de poids (1,5 %).

Les réactions indésirables au médicament signalées chez au moins 1 % des patientes ayant participé aux essais cliniques pivots sur **l'utilisation de NATAZIA pour le traitement des saignements menstruels abondants** en l'absence de pathologie organique chez les femmes qui veulent prendre un contraceptif oral ont été les suivantes : gêne mammaire, dont douleur et sensibilité mammaire (9,0 %), maux de tête (8,3 %), acné (3,4 %), saignements intermenstruels (métrorrhagie) (3,4 %), nausées (3,4 %), prise de poids (3,0 %), douleur abdominale (2,7 %), dysménorrhée (2,7 %), saignements utérins/vaginaux, dont microrragies (2,3 %), migraine (1,9 %), changements de l'humeur (1,9 %), fatigue (1,5 %), baisse de la libido (1,5 %), pertes génitales (1,5 %), élévation des enzymes hépatiques (1,1 %), mycose vulvovaginale (1,1 %), changements de la tension artérielle (1,1 %), trouble émotionnel (1,1 %), insomnie (1,1 %) et ménorragies (1,1 %).

Les graves réactions indésirables au médicament signalées au cours de trois essais cliniques sur **l'utilisation de NATAZIA pour la contraception orale** ont été les suivantes : thrombose veineuse profonde, infarctus du myocarde, hyperplasie nodulaire focale du foie, léiomyome utérin et rupture de kyste de l'ovaire.

Les graves réactions indésirables au médicament signalées au cours des essais cliniques pivots **sur l'utilisation de NATAZIA pour le traitement des saignements menstruels abondants** en l'absence de pathologie organique chez les femmes qui veulent prendre un contraceptif oral ont été les suivantes : infarctus du myocarde, cancer du sein *in situ* et cholécystite alithiasique chronique.

Les réactions indésirables au médicament ayant entraîné l'abandon du traitement signalées au cours de trois essais cliniques **sur l'utilisation de NATAZIA pour la contraception orale** ont été les suivantes : 10,2 % des femmes se sont retirées des essais cliniques en raison d'une réaction indésirable; les réactions indésirables ayant le plus souvent entraîné l'abandon du traitement ont été saignements intermenstruels (métrorragies), dont règles irrégulières (1,7 %), acné (1,1 %), maux de tête (0,7 %) et prise de poids (0,7 %).

Les réactions indésirables au médicament ayant entraîné l'abandon du traitement signalées au cours des essais cliniques pivots **sur l'utilisation de NATAZIA pour le traitement des saignements menstruels abondants** en l'absence de pathologie organique chez les femmes qui veulent prendre un contraceptif oral ont été les suivantes : 10,2 % des femmes se sont retirées des essais cliniques en raison d'une réaction indésirable; les réactions indésirables ayant le plus souvent entraîné l'abandon du traitement (toutes survenues chez 0,8 % des femmes) ont été anémie, nausées, maux de tête, migraine, baisse de la libido, altération de l'humeur et dysménorrhée.

On n'a des données que pour au maximum sept cycles sur les effets relatifs de NATAZIA et d'un autre contraceptif oral sur le profil lipidique, la fonction hépatique et la coagulation (31).

### **Réactions indésirables au médicament peu courantes au cours des études cliniques**

Les réactions indésirables au médicament suivantes ont été signalées chez de 0,1 % à moins de 1 % des patientes ayant participé à trois essais cliniques **sur l'utilisation de NATAZIA pour la contraception orale**.

**Troubles gastro-intestinaux** : diarrhée, nausées, vomissements

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

**Infections et infestations** : infection fongique, candidose vaginale, infection vaginale

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

**Troubles du système nerveux** : étourdissements

**Troubles psychiatriques** : dépression/humeur dépressive, baisse de la libido, trouble mental, changement de l'humeur

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins** : augmentation du volume de seins, masse au sein, dysplasie du col de l'utérus, ménométrorragie, dyspareunie, mastose sclérokystique, ménorragie, troubles menstruels, kyste ovarien, douleur pelvienne, syndrome prémenstruel, léiomyome utérin, spasme de l'utérus, pertes vaginales, sécheresse vulvovaginale

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : alopécie, prurit, rash

**Troubles vasculaires** : hypertension, migraine

Les réactions indésirables au médicament suivantes ont été signalées chez de 0,1 % à moins de 1 % des patientes ayant participé aux essais cliniques pivots sur **l'utilisation de NATAZIA pour le traitement des saignements menstruels abondants** en l'absence de pathologie organique chez les femmes qui veulent prendre un contraceptif oral.

**Troubles cardiaques** : infarctus du myocarde, palpitations

**Troubles oculaires** : sécheresse oculaire, œdème oculaire

**Troubles gastro-intestinaux** : constipation, sécheresse de la bouche, vomissements

**Troubles généraux et du point d'administration** : œdème périphérique, pyrexie

**Troubles hépatobiliaires** : cholécystite chronique

**Infections et infestations** : maladie inflammatoire pelvienne

**Épreuves de laboratoire** : frottis cervical anormal

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

**Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif** : spasmes musculaires, douleur de la mâchoire

**Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (dont kystes et polypes)** : cancer du sein *in situ*

**Troubles psychiatriques** : dépression/humeur dépressive, cauchemars.

**Troubles rénaux et urinaires** : douleur des voies urinaires

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins** : écoulement mammaire, augmentation du volume de seins, polype endocervical, érythème du col de l'utérus, mastose sclérokystique, troubles menstruels, kyste ovarien, douleur pelvienne, syndrome prémenstruel, sécheresse vulvovaginale

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

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : alopecie, hirsutisme, hyperhidrosis, prurit généralisé, rash

**Troubles vasculaires** : bouffées de chaleur, hypertension, phlébite superficielle, douleur veineuse

### **Réactions indésirables au médicament survenues depuis la commercialisation**

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées après la commercialisation de NATAZIA. La déclaration de ces réactions étant volontaire et la population, de taille incertaine, il n'est pas toujours possible de faire une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un rapport de causalité avec l'exposition au médicament.

**Troubles gastro-intestinaux** : symptômes gastro-intestinaux (p. ex. douleur abdominale)

**Troubles hépatobiliaires** : maladie de la vésicule biliaire, hépatite

**Troubles du système immunitaire** : hypersensibilité

**Infections et infestations** : candidose vulvovaginale

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : rétention liquidienne, hypertriglycémie

**Troubles du système nerveux** : étourdissements

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : œdème de Quincke, chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux

**Troubles vasculaires** : hypertension, événements thromboemboliques veineux et artériels (dont embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, thrombose cérébrale, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral)

## 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 2](#) et [Tableau 3](#)). 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 2 : Médicaments qui peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs oraux**

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Antiacides		Réduction de l'absorption intestinale des progestatifs.	Deux heures doivent séparer la prise d'un contraceptif oral et celle d'un antiacide.
Antibiotiques (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.

**Tableau 2 : Médicaments qui peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs oraux**

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
	Rifabutine Rifampicine	Augmentation du métabolisme des progestatifs. Accélération présumée du métabolisme des œstrogènes. L'administration concomitante d'une association diénogest-valérate d'estradiol et de rifampicine a produit une réduction significative des concentrations de diénogest et d'estradiol à l'état d'équilibre et de l'exposition systémique au diénogest et à l'estradiol. L'exposition systémique au diénogest et à l'estradiol à l'état d'équilibre, mesurée selon l'ASC <sub>(0-24 h)</sub> , a été réduite de 83 % et 44 %, respectivement.	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.	
Anticonvulsivants (33-35)	Carbamazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Topiramate	Induction des enzymes microsomiques hépatiques. Métabolisme rapide des œstrogènes et augmentation de la liaison du progestatif et de l'éthinylestradiol à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG).	Utiliser un contraceptif oral à plus forte teneur hormonale (50 µg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
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	Ritonavir	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (36, 37)	Névirapine	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.

**Tableau 2 : Médicaments qui peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs oraux**

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Benzodiazépines 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.	

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

**Tableau 3 : Modification de l'action d'autres substances 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 adrénérgiques 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 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.

**Tableau 3 : Modification de l'action d'autres substances par les contraceptifs oraux**

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
Antihypertenseurs	Guanéthidine Métyldopa	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.
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		Possibilité d'augmentation des concentrations de cyclosporine et d'hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de cyclosporine.
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.
Mépidrine		Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC en raison de la diminution du métabolisme de la mépidrine.	Associer avec prudence.

**Tableau 3 : Modification de l'action d'autres substances par les contraceptifs oraux**

Classe	Médicament	Mécanisme présumé	Mesure proposée
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	Chlordiazépoxyde 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 (peut-être d'autres)	Augmentation des effets secondaires (p. ex. la dépression).	Utiliser avec prudence.
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.

### ***Substances qui accroissent la clairance des COC (diminution de l'efficacité des COC par l'induction enzymatique)***

Les médicaments ou produits à base d'herbes médicinales qui induisent certaines enzymes, tels que le CYP3A4, peuvent réduire l'efficacité des COC ou augmenter les saignements intermenstruels. Certains des médicaments ou produits à base d'herbes médicinales qui peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux sont les barbituriques, le bosentan, le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine et le topiramate. Il faut dire aux femmes d'utiliser une méthode de contraception différente ou une méthode de contraception supplémentaire quand elles prennent un inducteur enzymatique modéré ou faible en même temps qu'un COC et de continuer d'utiliser la méthode de contraception supplémentaire pendant 28 jours après la fin de la prise de l'inducteur enzymatique pour s'assurer de ne pas concevoir.

Le diénoGEST est un substrat du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP) 3A4. Les femmes qui prennent des médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A4 (p. ex. carbamazépine, phénytoïne, rifampicine et millepertuis commun) ne doivent pas prendre NATAZIA pour la contraception orale, ni pendant les 28 jours suivant l'abandon du traitement par ces médicaments, car l'efficacité contraceptive de NATAZIA pourrait être réduite.

On a étudié l'effet de la rifampicine, un inducteur du CYP3A4, chez des femmes ménopausées en bonne santé. L'administration concomitante de rifampicine et de comprimés de valérate d'estradiol/diénoGEST a, à l'état d'équilibre, réduit de 52 % la C<sub>max</sub> moyenne et de 83 % l'ASC(0-24h) moyenne du diénoGEST et de 25 % la C<sub>max</sub> et de 44 % l'ASC(0-24h) de l'estradiol.



### ***Substances qui réduisent la clairance des COC (inhibiteurs de l'isoenzyme)***

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.

Au cours d'une étude clinique sur l'effet d'inhibiteurs du CYP3A4 (kétoconazole et érythromycine), il y a eu une augmentation des concentrations plasmatiques de diénogest et d'estradiol à l'état d'équilibre. L'administration concomitante de kétoconazole, puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4, a multiplié l'ASC (0-24 h) à l'état d'équilibre par 2,86 avec le diénogest et par 1,57 avec l'estradiol. La  $C_{max}$  à l'état d'équilibre a aussi été multipliée par 1,94 et 1,65 avec ces produits, respectivement. L'administration concomitante d'érythromycine, inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP3A4, a multiplié l'ASC (0-24 h) à l'état d'équilibre par 1,62 avec le diénogest et par 1,33 avec l'estradiol. On ne connaît pas la portée clinique de ces interactions. La  $C_{max}$  à l'état d'équilibre a aussi été multipliée par 1,33 et par 1,51 avec ces produits, respectivement.

### ***Substances ayant des effets variables sur la clairance des COC***

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 bocéprévir et le télaprévir) 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.

### **Interactions médicament-aliment**

Les aliments n'ont pas d'effets cliniquement significatifs sur les paramètres pharmacocinétiques de NATAZIA. NATAZIA peut être pris avec ou sans nourriture.

### **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.

### ***A. Tests hépatiques***

Aspartate aminotransférase (AST) : diverses élévations signalées.

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

### ***B. Tests de la coagulation***

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

### ***C. 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.

### ***D. Lipoprotéines***

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

### ***E. 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.

### ***F. Tolérance au glucose***

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

## ***Prélèvements tissulaires***

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

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

Les effets de NATAZIA sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine n'ont pas été étudiés. On n'a pas observé d'effets sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine chez les femmes qui prennent un COC.

## **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 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 NATAZIA (valérate d'estradiol et valérate d'estradiol et diénogest) sont présentés en plaquettes alvéolées. La plaquette alvéolée contient 28 comprimés pelliculés, qui sont placés dans l'ordre suivant :

- 2 comprimés jaune foncé contenant chacun 3 mg de valérate d'estradiol
- 5 comprimés rouge moyen contenant chacun 2 mg de valérate d'estradiol et 2 mg de diénogest
- 17 comprimés jaune pâle contenant chacun 2 mg de valérate d'estradiol et 3 mg de diénogest
- 2 comprimés rouge foncé contenant chacun 1 mg de valérate d'estradiol
- 2 comprimés blancs (inertes)

Pour que l'efficacité contraceptive soit maximale, la femme doit respecter à la lettre les directives sur la prise de NATAZIA. Elle doit prendre un comprimé par voie orale à la même heure chaque jour. Les comprimés doivent être pris dans le même ordre que celui de la plaquette alvéolée. Il ne faut pas sauter de comprimés ni les prendre avec plus de douze heures de retard.

La patiente doit commencer à prendre NATAZIA le jour 1 de son cycle menstruel (soit le premier jour des saignements menstruels). Pendant les neuf premiers jours, elle doit aussi utiliser une méthode de contraception non hormonale.

Chez les femmes en postpartum qui n'allaitent pas et chez celles qui ont subi un avortement pendant le deuxième trimestre, le traitement par NATAZIA ne doit pas être amorcé moins de quatre semaines après l'accouchement ou l'avortement. On doit recommander aux femmes d'utiliser aussi

une méthode de contraception non hormonale pendant les deux premiers jours. Quand les COC sont utilisés dans le postpartum, il faut tenir compte du risque accru de maladie thromboembolique associé au postpartum. Il faut aussi envisager la possibilité d'ovulation et de conception avant d'amorcer le traitement par un COC.

Si la patiente utilisait jusqu'ici un contraceptif hormonal combiné comme :

- une autre pilule anticonceptionnelle
- un anneau vaginal
- un timbre
- Elle doit prendre le premier comprimé jaune foncé le premier jour des saignements de retrait. Elle doit cesser de prendre son contraceptif antérieur. En l'absence de saignements de retrait, on doit écarter la possibilité d'une grossesse avant d'amorcer le traitement par NATAZIA.
- Si elle utilisait auparavant un anneau vaginal ou un timbre transdermique, elle doit commencer à prendre NATAZIA le jour du retrait de l'anneau ou du timbre.
- Il faut dire à la patiente d'utiliser aussi une méthode de contraception non hormonale, comme un condom ou un spermicide, pendant les neuf premiers jours.

Si la patiente utilisait jusqu'ici une méthode uniquement progestative comme :

- une pilule ne contenant qu'un progestatif
- un implant
- un système intra-utérin
- une injection
- Elle doit prendre le premier comprimé jaune foncé le jour où elle aurait dû prendre la prochaine pilule ne contenant qu'un progestatif, le jour du retrait de l'implant ou du système intra-utérin ou le jour où elle aurait dû recevoir l'injection suivante.
- Il faut dire à la patiente d'utiliser aussi une méthode de contraception non hormonale, comme un condom ou un spermicide, pendant les neuf premiers jours.

### Comprimés oubliés

Si la patiente a oublié d'entamer une nouvelle plaquette alvéolée, **il se peut qu'elle soit déjà enceinte**. On doit lui dire d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire (comme un condom et un spermicide) chaque fois qu'elle a des relations sexuelles.

- La patiente ne doit pas prendre plus de deux comprimés le même jour. Les jours où la patiente doit prendre deux comprimés pour compenser un oubli, elle pourrait avoir de légères nausées.
- Si la patiente vomit ou a la diarrhée moins de quatre heures après la prise d'un comprimé, elle doit prendre un autre comprimé de la même couleur provenant de sa plaquette alvéolée supplémentaire.

### **S'il y a moins de douze heures que la patiente aurait dû prendre un comprimé**

- Elle doit prendre le comprimé dès qu'elle s'en souvient.
- Elle doit prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Une méthode de contraception supplémentaire n'est pas nécessaire.

### **S'il y a plus de douze heures que la patiente aurait dû prendre UN COMPRIMÉ**

#### **Jours 1 à 17**

- Elle doit prendre le comprimé oublié sur-le-champ.
- Elle doit prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle (elle pourrait devoir prendre deux comprimés le même jour).
- Elle doit utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant les neuf jours suivants.
- Elle doit prendre un comprimé par jour, toujours à la même heure, pendant le reste du cycle.

#### **Jours 18 à 24**

- Elle ne doit plus prendre de comprimés de sa plaquette alvéolée actuelle et elle doit jeter cette plaquette.
- Elle doit prendre le comprimé du jour 1 d'une nouvelle plaquette alvéolée.
- Elle doit utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant les neuf jours suivants.
- Elle doit prendre un comprimé de la nouvelle plaquette alvéolée à la même heure chaque jour.

#### **Jours 25 à 28**

- Elle doit prendre le comprimé oublié sur-le-champ.
- Elle doit prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle (elle pourrait devoir prendre deux comprimés le même jour).
- Une méthode de contraception supplémentaire n'est pas nécessaire.
- Elle doit prendre un comprimé par jour, toujours à la même heure, pendant le reste du cycle.

### **Si la patiente oublie de prendre DEUX COMPRIMÉS de suite**

#### **Jours 1 à 17 (si elle a oublié les comprimés de jours 17 et 18, elle doit plutôt suivre les directives des jours 17 à 25)**

- Elle ne doit pas prendre les comprimés oubliés. Elle doit plutôt prendre le comprimé du jour où elle se souvient d'avoir oublié de prendre le comprimé.
- Elle doit utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant les neuf jours suivants.
- Elle doit prendre un comprimé par jour, toujours à la même heure, pendant le reste du cycle.

#### **Jours 17 à 25 (si elle a oublié les comprimés de jours 25 et 26, elle doit plutôt suivre les directives des jours 25 à 28)**

- Elle ne doit plus prendre de comprimés de sa plaquette alvéolée actuelle et elle doit jeter cette plaquette.
- Elle doit prendre le comprimé du jour 3 d'une nouvelle plaquette alvéolée.
- Elle doit utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant les neuf jours suivants.
- Elle doit prendre un comprimé de la nouvelle plaquette alvéolée à la même heure chaque jour.

## **Jours 25 à 28**

- Elle ne doit plus prendre de comprimés de sa plaquette alvéolée actuelle et elle doit jeter cette plaquette.
- Elle doit entamer une nouvelle plaquette le même jour ou le jour où elle entame habituellement une nouvelle plaquette.
- Une méthode de contraception supplémentaire n'est pas nécessaire.
- Elle doit prendre un comprimé de la nouvelle plaquette par jour, toujours à la même heure, pendant le reste du cycle.

**En cas de vomissements :** Si la patiente présente des vomissements graves ou une diarrhée, il se peut que le médicament ne soit pas complètement absorbé. Le cas échéant, des mesures contraceptives supplémentaires s'imposent. En cas de vomissements ou de diarrhée dans les trois ou quatre heures suivant la prise d'un comprimé de couleur, la patiente doit suivre les directives sur l'oubli de comprimés.

## **SURDOSAGE**

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

Aucun effet indésirable grave n'a été signalé après l'ingestion accidentelle de fortes doses de NATAZIA. Le surdosage peut causer des nausées et des vomissements et, chez les femmes, un saignement de retrait. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique et fondé sur les connaissances de l'action pharmacologique des composants du médicament.

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

### **Mécanisme d'action**

NATAZIA est un contraceptif oral combiné (COC) multiphasique et séquentiel qui contient une dose décroissante d'un œstrogène et une dose croissante d'un progestatif. Les comprimés NATAZIA contiennent du valérate d'estradiol (VE), un œstrogène, seul ou en association au diénogest (DNG), un progestatif. Le VE est un promédicament qui est converti dans l'appareil digestif en 17 β-estradiol, hormone identique à l'œstrogène sécrété naturellement chez la femme. Les contraceptifs oraux combinés freinent la sécrétion des gonadotrophines. Leur principal mécanisme d'action est l'inhibition de l'ovulation, mais ils ont aussi d'autres effets, dont des modifications de la glaire cervicale (qui entravent la pénétration des spermatozoïdes dans l'utérus) et de l'endomètre (qui réduisent la probabilité de l'implantation).

Le DNG se lie au récepteur de la progestérone dans l'utérus humain, mais son affinité relative pour ce récepteur n'est que de 10 % de celle de la progestérone. Malgré cette faible affinité, le DNG a un puissant effet progestatif *in vivo*, lequel expliquerait l'efficacité du traitement sur les saignements menstruels abondants.

## **Pharmacodynamique**

L'effet contraceptif des COC dépend de l'interaction entre divers facteurs, dont le plus important est l'inhibition de l'ovulation et les changements de la sécrétion cervicale. L'œstrogène que contient NATAZIA est le valérate d'estradiol, promédicament synthétique du 17 β-estradiol. Le progestatif que contient NATAZIA est le diénogest (DNG). Le DNG a certaines des propriétés des dérivés de la 19-nortestostérone, ainsi que des propriétés associées aux dérivés de la progestérone.

### ***Électrophysiologie cardiaque***

On a évalué l'effet de NATAZIA sur l'allongement de l'intervalle QT au cours d'une étude croisée à double insu, randomisée et contrôlée par substance active (moxifloxacine à 400 mg) et placebo. Un total de 53 sujets en bonne santé ont été répartis au hasard pour recevoir NATAZIA (contenant 3 mg de diénogest et 2 mg de valérate d'estradiol), 10 mg de diénogest ou un placebo une fois par jour pendant quatre jours, et une dose quotidienne unique de 400 mg de moxifloxacine administrée par voie orale. La limite supérieure de l'intervalle de confiance de 90 % pour l'intervalle QT maximal corrigé, selon la méthode de Fridericia, en fonction du placebo et de la valeur de base a été de moins de 10 ms (millisecondes), seuil de préoccupation réglementaire.

## **Pharmacocinétique**

### ***Absorption***

Après l'administration par voie orale de valérate d'estradiol, le clivage en 17 β-estradiol et en acide valérique a lieu pendant l'absorption par la muqueuse intestinale ou pendant le premier passage hépatique, ce qui entraîne la formation de l'estradiol et de ses métabolites, de l'estrone et d'autres métabolites. La concentration sérique maximale d'estradiol, soit 73,3 pg/mL, est atteinte dans un délai médian de six heures (écart : 1,5 à 12 heures) et l'aire sous la courbe de la concentration d'estradiol ( $ASC_{(0-24\text{ h})}$ ) a été de 1301 pg·h/mL après la prise à jeun d'un seul comprimé contenant 3 mg de valérate d'estradiol le jour 1 d'un traitement séquentiel de 28 jours.

La biodisponibilité du diénogest est d'environ 91 %. La concentration sérique maximale de diénogest, soit 91,7 ng/mL, est atteinte dans un délai médian d'environ une heure (écart : 0,5 à 1,5 heure) et l'aire sous la courbe de la concentration de diénogest ( $ASC_{(0-24\text{ h})}$ ) a été de 964 ng/mL après la prise à jeun d'un seul comprimé contenant 2 mg de valérate d'estradiol/3 mg de diénogest. Les paramètres pharmacocinétiques du diénogest sont proportionnels à la dose à des doses de 1 à 8 mg. L'état d'équilibre est atteint après quatre jours de prise de 2 mg de diénogest. Le rapport d'accumulation moyen pour l' $ASC_{(0-24\text{ h})}$  est d'environ 1,24.

Le [Tableau 4](#) présente les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques moyens à l'état d'équilibre produits par de multiples prises par voie orale de comprimés contenant 2 mg de valérate d'estradiol/3 mg de diénogest par des femmes fertiles à jeun.

**Tableau 4 : Moyenne arithmétique (ÉT) des paramètres pharmacocinétiques sériques à l'état d'équilibre (le jour 24) après la prise par voie orale de doses de 2 mg de VE/3 mg de DNG des jours 8 à 24 d'un traitement de 28 jours par des femmes fertiles à jeun (N = 15)**

Paramètre	DiénoGEST	Estradiol	Estrone
C <sub>max</sub>	85,2 (19,7) ng/mL	70,5 (25,9) pg/mL	483 (198) pg/mL
T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	1,5 (1-2)	3 (1,5-12)	4 (3-12)
ASC <sub>(0-24 h)</sub>	828 (187) ng·h/mL	1323 (480) pg·h/mL	7562 (3403) pg·h/mL
t <sub>1/2</sub> (h)	12,3 (1,4)	ND	ND

a T<sub>max</sub> médian (écart)

C<sub>max</sub> = concentration sérique maximale

T<sub>max</sub> = délai d'atteinte de la concentration maximale

ASC<sub>(0-24 h)</sub> = aire sous la courbe concentration-temps entre le départ (0 h) et 48 heures après la prise

ND : données non disponibles

### ***Effet des aliments***

L'ingestion concomitante d'aliments a réduit de 28 % la C<sub>max</sub> du diénoGEST et augmenté de 23 % la C<sub>max</sub> de l'estradiol, mais n'a pas modifié l'exposition (ASC) au diénoGEST ni à l'estradiol.

### ***Distribution***

Dans le sérum, 38 % de l'estradiol est lié à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG), 60 % est lié à l'albumine et de 2 à 3 % circule sous forme libre. L'administration intraveineuse (i.v.) a produit un volume apparent de distribution d'environ 1,2 L/kg.

Une fraction relativement élevée (10 %) du diénoGEST circulant est sous forme libre et environ 90 % est lié de façon non spécifique à l'albumine. Le diénoGEST ne se lie pas à la SHBG ni à la transcortine (CBG). Le volume de distribution du diénoGEST à l'état d'équilibre (V<sub>ée</sub>) est de 46 L après l'administration par voie i.v. de 85 µg de <sup>3</sup>H-diénoGEST.

### ***Métabolisme***

Après l'administration de valérate d'estradiol par voie orale, environ 3 % de la dose est directement biodisponible sous forme d'estradiol. L'estradiol subit un important effet de premier passage et une proportion considérable de la dose administrée est déjà métabolisée dans la muqueuse gastro-intestinale. On sait que les isoenzymes de la famille CYP 3A jouent le rôle le plus important dans le métabolisme de l'estradiol chez l'humain. Compte tenu du métabolisme présystémique dans le foie, environ 95 % d'une dose administrée par voie orale est métabolisée avant d'atteindre la circulation générale. Les principaux métabolites sont l'estrone et ses sulfo ou glycuconjugués.

Le diénoGEST est fortement métabolisé par les voies connues du métabolisme des stéroïdes (hydroxylation, conjugaison), qui forment des métabolites presque entièrement dépourvus d'effets endocrinologiques. On a déterminé que le CYP3A4 était une enzyme prédominante catalysant le métabolisme du diénoGEST.

### ***Élimination***

L'estradiol et ses métabolites sont surtout éliminés dans l'urine, environ 10 % de la dose étant éliminée dans les fèces. La demi-vie terminale de l'estradiol est d'environ 14 heures.



Le diénogest est surtout éliminé par voie rénale sous forme de métabolites et le diénogest sous forme inchangée est la fraction dominante dans le plasma. La demi-vie terminale du diénogest est d'environ 11 heures.

### ***État d'équilibre***

Chez les jeunes femmes, les concentrations plasmatiques d'estradiol sont un composite de l'estradiol endogène et de l'estradiol provenant de NATAZIA. Pendant la période de prise de 2 mg de VE et de 3 mg de DNG, les concentrations sériques maximales et moyennes d'estradiol à l'état d'équilibre sont respectivement de 66,0 et 51,6 pg/mL. Pendant le cycle de 28 jours, les concentrations minimales stables d'estradiol ont été de 28,7 à 64,7 pg/mL.

Pour le DNG, l'état d'équilibre est atteint après trois jours de prise d'une dose de 3 mg de diénogest en association à 2 mg de valérate d'estradiol. Les concentrations sériques minimales, maximales et moyennes de diénogest à l'état d'équilibre sont respectivement de 11,8, 82,9 et 33,7 ng/mL. On a déterminé que le rapport d'accumulation moyen pour l'ASC<sub>(0-24 h)</sub> était de 1,24.

### **Populations et affections particulières**

#### ***Indice de masse corporelle***

On n'a pas évalué l'innocuité et l'efficacité de NATAZIA chez les femmes ayant un IMC de plus de 30 kg/m<sup>2</sup>.

#### ***Enfants***

L'innocuité et l'efficacité de NATAZIA n'ont pas été établies chez les femmes de moins de 18 ans. NATAZIA n'est pas indiqué avant l'apparition des premières règles.

#### ***Personnes âgées***

NATAZIA n'est pas indiqué après la ménopause.

#### ***Race***

On n'a pas observé de différences cliniquement significatives entre des Blanches et des Japonaises pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du DNG et du VE.

#### ***Insuffisance hépatique***

NATAZIA est contre-indiqué en présence d'une hépatopathie évolutive (voir aussi **CONTRE-INDICATIONS**).

On n'a pas étudié la pharmacocinétique de NATAZIA en présence d'insuffisance hépatique. Les hormones stéroïdes peuvent être mal métabolisées chez les patientes dont la fonction hépatique est altérée. En présence de troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique, il peut être nécessaire d'interrompre l'utilisation du COC jusqu'à la normalisation des marqueurs de la fonction hépatique (voir aussi **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### ***Insuffisance rénale***

On n'a pas été étudié NATAZIA chez les insuffisants rénaux. Selon les données disponibles, il n'est pas nécessaire de modifier le traitement chez elles.

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

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

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

### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

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

### **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés NATAZIA (valérate d'estradiol et valérate d'estradiol et diénogest) sont offerts selon un schéma posologique de 28 jours.

Une plaquette alvéolée contient des comprimés pelliculés ronds, qui sont placés dans l'ordre suivant :

- 2 comprimés jaune foncé portant d'un côté l'inscription en relief « DD » dans un hexagone régulier et contenant chacun 3 mg de valérate d'estradiol
- 5 comprimés rouge moyen portant d'un côté l'inscription en relief « DJ » dans un hexagone régulier et contenant chacun 2 mg de valérate d'estradiol et 2 mg de diénogest
- 17 comprimés jaune pâle portant d'un côté l'inscription en relief « DH » dans un hexagone régulier et contenant chacun 2 mg de valérate d'estradiol et 3 mg de diénogest
- 2 comprimés rouge foncé portant d'un côté l'inscription en relief « DN » dans un hexagone régulier et contenant chacun 1 mg de valérate d'estradiol
- 2 comprimés blancs portant d'un côté l'inscription en relief « DT » dans un hexagone régulier et ne contenant pas d'hormones

Ingrédients non médicinaux des comprimés contenant des hormones : amidon de maïs, amidon de maïs pré-gélatinisé, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, macrogol 6000, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyvidone 25, stéarate de magnésium et talc

Ingrédients non médicinaux des comprimés ne contenant pas d'hormones : amidon de maïs, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, polyvidone 25, stéarate de magnésium et talc.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

##### *Valérate d'estradiol*

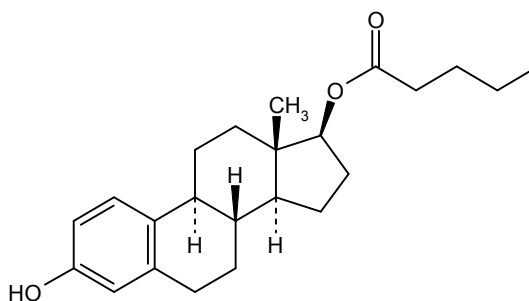
**Dénomination commune :** valérate d'estradiol

**Nom chimique :** estra-1,3,5(10)-triène-3,17 $\beta$ -diol-17-valérate (OMS)  
valérate de 17-estradiol  
valérate de 17  $\beta$ -estradiol  
estra-1,3,5(10)-triène-3,17-diol (17 $\beta$ ), 17-pentanoate  
1,3,5(10)-estratriène-3,17 $\beta$ -diol-17-valérate

**Formule moléculaire :** C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>

**Poids moléculaire :** 356,50

**Formule développée :**



**Propriétés physicochimiques :** Poudre cristalline blanche ou presque blanche ou cristaux incolores. Franchement soluble dans l'acétone et le dichlorométhane, soluble dans l'éthanol, le méthanol, le dioxane et le diméthyléther, légèrement soluble dans le n-hexane et pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole et l'eau à 25 °C. L'intervalle de fusion est de 143 à 150 °C.

## ***Diénogest***

**Dénomination commune :** diénogest

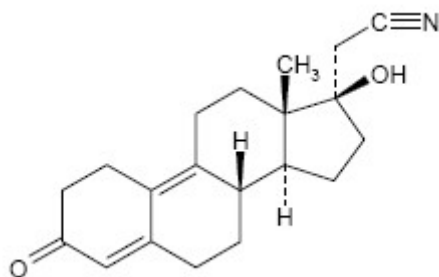
**Nom chimique :** 17-hydroxy-3-oxo-19-nor-17 $\alpha$  -pregan-4,9-diène-21-nitrile (UICPA)

19-norpregna-4,9-diène-21-nitrile, 17-hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -cyanométhyl-17 $\beta$ -hydroxy-estra-4,9-dién-3-one (nom selon l'index du CAS)

**Formule moléculaire :** C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>

**Poids moléculaire :** 311,43

**Formule développée :**



**Propriétés physicochimiques :**

Poudre cristalline blanche ou blanc cassé. Pratiquement insoluble dans l'eau et neutre dans l'écart des pH physiologiquement pertinents. Intervalle de fusion de 210 à 218 °C. Le diénogest est une molécule neutre à un pH de 2 à 12.

## ÉTUDES CLINIQUES

### *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 concevraient au cours d'une période d'un an.

**Tableau 5 : 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

### **Contraception**

#### *Données démographiques et plan des études*

Une étude multicentrique, ouverte et à un seul volet sur les grossesses non prévues a été menée en Amérique du Nord (États-Unis et Canada). Au cours de cette étude, 490 femmes en bonne santé de 18 à 35 ans (moyenne d'âge de 25,1 ans) ont été traitées pendant au maximum 28 cycles de 28 jours. Soixante-seize pour cent des femmes étaient blanches, 13 % étaient hispaniques, 7 % étaient afro-américaines, 3 % étaient asiatiques et 1 % étaient d'une autre race. Les femmes traitées pesaient entre 40 et 100 kg (poids moyen de 62,5 kg) et avaient un IMC d'entre 14 et 30 kg/m<sup>2</sup> (IMC moyen de 23,3 kg/m<sup>2</sup>). Quinze pour cent des femmes traitées ont abandonné le traitement à l'étude en raison d'un effet indésirable, 13 % ont été perdues de vue, 10 % ont retiré leur consentement, 8 % ont abandonné le traitement pour une autre raison, 1 % ont abandonné le traitement en raison d'un manquement au protocole et 1 % ont abandonné le traitement en raison d'une grossesse.

Une étude multicentrique, ouverte et à un seul volet sur la fiabilité contraceptive a été menée en Europe (Allemagne, Autriche et Espagne). Au cours de cette étude, 1377 femmes en bonne santé de 18 à 50 ans (moyenne d'âge de 30,3 ans) ont été traitées pendant 20 cycles de 28 jours chacun. La plupart des femmes inscrites étaient blanches (99,2 %). Les femmes traitées pesaient entre 38 et 98 kg (poids moyen de 63,8 kg) et avaient un IMC d'entre 15 et 31,8 kg/m<sup>2</sup> (IMC moyen de 22,8 kg/m<sup>2</sup>). Dix pour cent des femmes traitées ont abandonné le traitement à l'étude en raison d'un effet indésirable, 5 % ont abandonné le traitement pour une autre raison, 2 % ont été perdues de vue, 2 % ont abandonné le traitement en raison d'un manquement au protocole, 2 % ont retiré leur consentement et 1 % ont abandonné le traitement en raison d'une grossesse.

## Résultats d'études

L'indice de Pearl (IP), principal critère d'évaluation de la fiabilité contraceptive, a été déterminé au cours des deux études en supposant que l'ensemble des sujets était à risque de grossesse pendant tous les cycles de traitement, sauf si l'utilisation d'une méthode de contraception supplémentaire était documentée. L'IP témoigne des grossesses survenues après le début du traitement et dans les sept jours suivant la prise du dernier comprimé. Pour calculer l'IP, on n'a pas tenu compte des cycles où il n'y a pas eu de conception, mais au cours desquels une méthode de contraception supplémentaire a été utilisée. L'IP tient compte des patientes qui n'ont pas pris le médicament correctement. L'IP estimatif a été de 1,64 au cours de l'étude nord-américaine et de 1,04 au cours de l'étude européenne. On a en outre calculé le taux d'échec de la contraception par la méthode de Kaplan-Meier.

Le **Tableau 6** présente les données sur l'IP et le taux d'échec cumulatif de la contraception.

**Tableau 6 : Indice de Pearl et taux d'échec cumulatif de la contraception**

Étude	Groupe d'âge	Nbre relatif de cycles d'exposition au traitement <sup>a</sup>	Nbre de grossesses pendant 13 cycles et jusqu'à 7 jours après la fin du traitement	Indice de Pearl	Limite supérieure de l'IC de 95 %	Taux d'échec de la contraception à la fin de la première année
Amérique du Nord	18 à 35 ans	3969	5	1,64	3,82	0,016
Europe (38)	18 à 35 ans	11 275	9	1,04	1,97	0,010

a Durée totale d'exposition au traitement sans méthode de contraception supplémentaire

## Saignements menstruels abondants

### Données démographiques et plan des études

L'efficacité et l'innocuité de NATAZIA pour le traitement des saignements menstruels abondants en l'absence de pathologie organique chez les femmes qui veulent prendre un contraceptif oral ont été évaluées au cours de deux études pivots de phase III multirégionales, multicentriques, à double insu, randomisées et contrôlées par placebo.

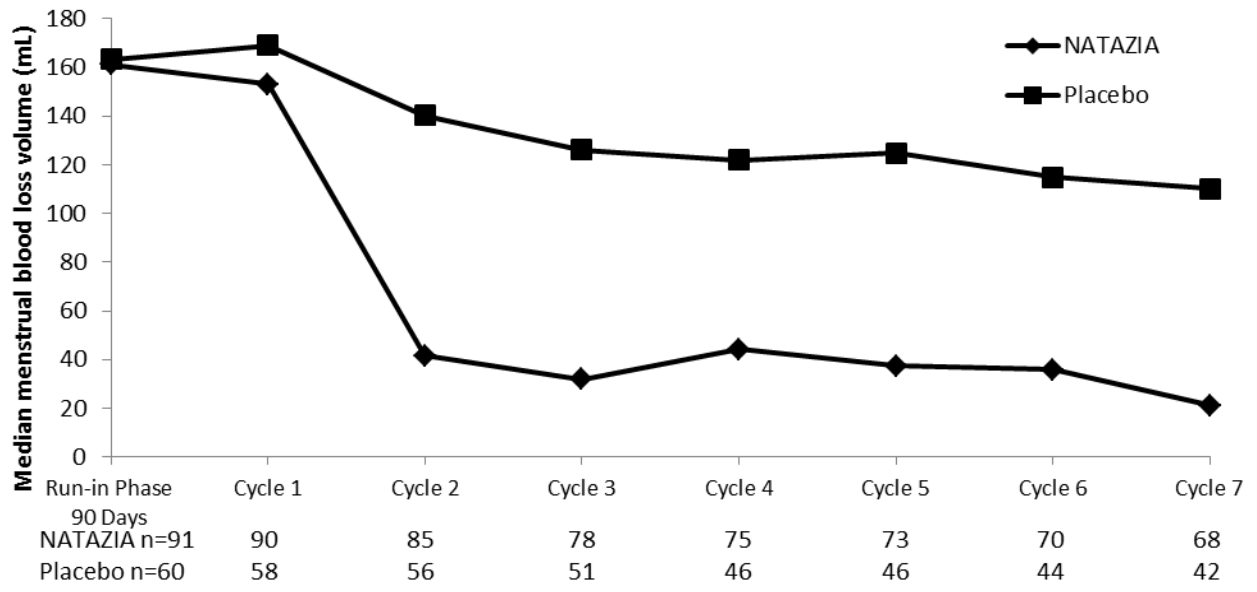
L'étude 308960 a été menée aux États-Unis et au Canada (39), et l'étude 308961 a été menée en Australie et dans neuf pays européens (40). Le plan des deux études était identique. Des femmes de 18 à 54 ans chez qui une ménométrorragie – soit saignements abondants, prolongés et/ou fréquents en l'absence de pathologie organique – avait été diagnostiquée et qui voulaient prendre un contraceptif oral ont été inscrites. Pour attester que les saignements menstruels étaient abondants, on a recueilli les tampons et serviettes hygiéniques et quantifié objectivement les pertes sanguines selon la méthode de l'hématine alcaline. On parlait de saignements menstruels abondants quand les pertes de sang étaient de 80 mL ou plus au cours d'au moins deux épisodes de saignement. Au total, 421 femmes (âge moyen de 38,2 ans et IMC moyen de 25,5) ont été inscrites aux deux études : 269 ont été réparties au hasard pour recevoir NATAZIA et 152 pour recevoir le placebo. La durée du traitement a été de sept cycles consécutifs de 28 jours. Environ 85 % des femmes étaient admissibles parce qu'elles présentaient des symptômes de saignements menstruels abondants. Environ 81 % étaient blanches, 13 % étaient noires et 6 % étaient hispaniques, asiatiques ou d'une autre race.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la proportion des sujets chez qui le soulagement des symptômes était total, soit le nombre de sujets qui ne présentaient aucun symptôme de ménorragie et qui répondaient aux huit critères de succès rigoureusement définis<sup>a</sup> pendant la phase d'évaluation de l'efficacité de 90 jours. Au cours de l'étude 308960, la proportion des sujets de la population en intention de traiter chez qui le soulagement des symptômes était total a été de 29,2 % dans le groupe traité par NATAZIA et de 2,9 % dans le groupe placebo. Au cours de l'étude 308961, la proportion des sujets de la population en intention de traiter chez qui le soulagement des symptômes était total a été de 29,5 % dans le groupe traité par NATAZIA et de 1,2 % dans le groupe placebo. Au cours des deux études, NATAZIA a efficacement soulagé les symptômes de saignements menstruels abondants chez les femmes qui présentaient de tels symptômes au moment de leur inscription à l'étude. Chez les patientes présentant des saignements menstruels abondants, NATAZIA a produit par rapport au placebo une réduction statistiquement significative du volume des pertes menstruelles ( $p < 0,0001$  pour les deux études). La [Figure 1](#) et la [Figure 2](#) donnent le volume des pertes menstruelles par cycle au cours de chacune des études. La réduction des pertes menstruelles dans le groupe traité par NATAZIA a été accompagnée d'une amélioration statistiquement significative des paramètres du métabolisme du fer (hémoglobine, hématoците et ferritine) et d'une réduction de l'utilisation de tampons et serviettes hygiéniques.

---

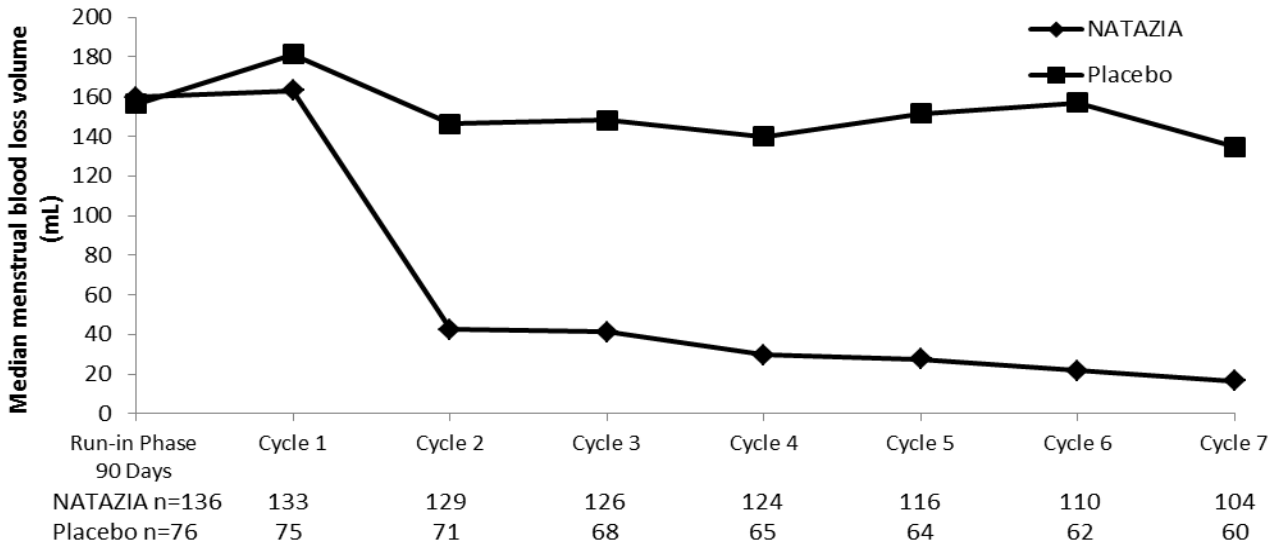
<sup>a</sup> Pas d'épisodes de saignement de plus de sept jours; pas plus de quatre épisodes de saignement par période d'évaluation de l'efficacité de 90 jours; pas d'épisodes de saignement avec perte de 80 mL de sang ou plus; pas plus d'un épisode de saignement de plus par rapport au départ; au total, pas plus de 24 jours de saignement par période d'évaluation de l'efficacité de 90 jours; pas d'augmentation par rapport au départ du nombre total de jours de saignement; réduction d'au moins deux jours de la durée maximale entre la phase de pré-inclusion et la phase d'évaluation de l'efficacité (si la patiente inscrite présentait des saignements prolongés); volume des pertes de sang associées à chaque épisode de moins de 80 mL et réduction d'au moins 50 % par rapport à la moyenne des épisodes de saignement admissibles (soit ceux ayant entraîné des pertes de sang d'au moins 80 mL) survenus au cours de la phase de pré-inclusion (si la patiente inscrite présentait des saignements abondants)

Figure 1 : Étude 308960 – Volume médian des pertes menstruelles par cycle



Remarque : Les données pour la période de pré-inclusion de 90 jours sont exprimées en fonction d'un cycle de 28 jours : le volume des pertes menstruelles est multiplié par 28 jours et divisé par 90 jours.

Figure 2 : Étude 309861 – Volume médian des pertes menstruelles par cycle



Remarque : Les données pour la période de pré-inclusion de 90 jours sont exprimées en fonction d'un cycle de 28 jours : le volume des pertes menstruelles est multiplié par 28 jours et divisé par 90 jours.



## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie chez l'animal

#### *Valérate d'estradiol*

Peu après son administration par voie parentérale, le VE est complètement transformé en estradiol (E2), une hormone naturelle, et en acide valérique. L'E2 produit par clivage de l'ester est le composé qui a une action pharmacologique (41, 42). L'hormone diffuse passivement à travers la membrane cellulaire, se distribue dans toute la cellule et finit par se lier aux récepteurs œstrogéniques nucléaires, qui sont des éléments clés du mécanisme d'action des hormones œstrogéniques (43).

Au cours de diverses études expérimentales sur l'animal, l'E2 a produit des effets œstrogéniques presque qualitativement et quantitativement identiques à ceux du VE (41).

Selon le test d'Allen et Doisy sur les frottis vaginaux de rates castrées, on observe des modifications de l'épithélium vaginal typiques des effets œstrogéniques (prolifération et kératinisation) après l'administration de VE tant par voie sous-cutanée que par voie orale (41).

L'E2 produit une augmentation significative et liée à la dose du poids du vagin et de l'utérus chez des rongeurs ovariectomisés, ce qui est considéré comme un effet œstrogénique spécifique (44). Une ouverture prématurée du vagin peut être provoquée en cinq jours par l'E2 et le VE chez de jeunes rates (41).

Les œstrogènes jouent un rôle important dans le maintien de la masse osseuse en freinant le remodelage osseux et en maintenant un équilibre entre les activités ostéoblastique et ostéoclastique. En présence d'une carence œstrogénique, il y a une augmentation de la fréquence des nouvelles unités de remodelage osseux ainsi que du déséquilibre du remodelage osseux.

#### *DiénoGEST*

##### *Propriétés pharmacodynamiques primaires*

Des études *in vivo* ont révélé que des doses de diénoGEST (DNG) de 0,01 mg/kg ou plus administrées par voie orale et sous-cutanée exerçaient une puissante activité progestative au cours du test de transformation de l'endomètre chez la lapine. Au cours de ce test, le DNG a été dix fois plus actif que la progestérone et de deux à dix fois plus actif que le lévonorgestrel.

Chez des macaques à bonnet, l'administration sous-cutanée de diénoGEST a bloqué efficacement l'ovulation à partir de la plus faible dose évaluée, soit 0,3 mg/kg/jour. Les études de toxicité chronique menées sur d'autres espèces de singes ont montré qu'administré par voie orale, le diénoGEST produisait des effets sur le cycle menstruel et/ou une inhibition de l'ovulation tout aussi marqués.

Au cours d'études *in vitro*, l'affinité du diénoGEST pour le récepteur de la progestérone a été faible dans l'utérus de rates. L'affinité de liaison relative du diénoGEST a été de moins de 20 % de celle de

la progestérone. Dans le cytosol utérin humain, l'affinité relative du diénogest pour le récepteur de la progestérone a été d'environ un ordre de grandeur moindre que celle de la progestérone.

Une évaluation de l'activité progestative du diénogest médiée par le récepteur de la progestérone (induction de la phosphatase alcaline) dans des cellules de carcinome mammaire humain T47D a révélé qu'elle était deux fois plus faible que celle de la progestérone.

### ***Propriétés pharmacodynamiques secondaires***

Des études *in vitro* ont montré que le DNG n'avait qu'une faible affinité de liaison pour le récepteur androgénique prostatique du rat (affinité de liaison relative de 2,6 à 6,6 % de celle de la testostérone) et pour le récepteur des glucocorticoïdes du foie du rat (affinité de liaison relative de 0,96 % de celle de la dexaméthasone). Le DNG ne s'est pas lié de façon appréciable au récepteur des œstrogènes de l'utérus de la lapine ni au récepteur minéralocorticoïde du foie du rat.

Des études *in vivo* chez le rat ont révélé que le DNG, administré par voie orale à des doses de jusqu'à 100 mg/kg, avait une activité androgénique minimale et n'avait aucune activité anabolique, glucocorticoïde ou minéralocorticoïde.

Le diénogest exerce des effets antiandrogéniques. Chez le rat, le test de Hershberger a montré que le diénogest avait des propriétés antiandrogéniques manifestes (45). Le pouvoir antiandrogénique du diénogest a été de 40 % de celui de l'acétate de cyprotérone (46). Contrairement à d'autres dérivés de la 19-nortestostérone, le diénogest n'a pas d'activité androgénique.

Le diénogest ne se lie pas au récepteur des œstrogènes. Dans un test de transactivation sur la lignée de cellules de cancer du sein humain MCF-7/2A, le diénogest n'a pas provoqué de transactivation dépendante du récepteur des œstrogènes.

Le diénogest n'a en soi pas d'effet œstrogénique, mais le diénogest aromatique, important métabolite plasmatique chez les rongeurs, exerce un tel effet. Par conséquent, chez les rongeurs, le diénogest agit aussi comme un œstrogène quand il est administré par voie orale ou sous-cutanée. Cet effet œstrogénique n'a pas d'importance chez les primates, car le métabolite aromatique qui le cause n'est pas présent en quantité suffisante dans le plasma du singe ou de l'humain.

La liaison au récepteur des glucocorticoïdes dans le foie et le thymus du rat et au récepteur des minéralocorticoïdes dans le rein du rat a été faible (46). Le diénogest n'a pas modifié la teneur du foie en glycogène chez des rats surrénalectomisés. Chez des rats traités par le diénogest, ni le volume urinaire ni le rapport NA/K urinaire n'a été modifié, même à une dose de jusqu'à 100 mg/kg administrée par voie orale, ce qui indique que le diénogest n'exerce pas d'effet glucocorticoïde ou minéralocorticoïde (45).

On peut conclure de la caractérisation endocrinologique détaillée du diénogest que celui-ci exerce un puissant effet progestatif sur l'endomètre et un effet antigonadotrope moyen. Chez le rat et la souris, on a observé un effet antiandrogénique modéré. L'effet œstrogénique du diénogest observé chez le rat et la souris a été considéré comme étant une réponse particulière à ces espèces liée à la présence d'un métabolite aromatique du diénogest.

## ***Pharmacologie de l'innocuité***

Chez le rat, le diénogest n'a pas modifié les symptômes généraux ni le comportement à des doses de jusqu'à 30 mg/kg. Chez la souris, le rat et le lapin, les effets sur le système nerveux central ont montré que des doses de diénogest de jusqu'à 100 mg/kg administrées par voie orale ou parentérale étaient efficaces, sauf qu'il y avait une légère baisse de la température corporelle chez les souris qui avaient reçu 10 mg/kg de diénogest par voie intrapéritonéale.

Le diénogest a eu certains effets temporaires sur la température corporelle ou la fonction rénale chez des rats ayant reçu des doses plus faibles ( $\geq 10$  mg/kg) qui étaient d'au moins deux ordres de grandeur supérieurs à la dose thérapeutique prévue chez l'humain.

L'étude des effets cardiovasculaires du diénogest *in vitro* sur l'oreillette cardiaque isolée du rat et du cobaye a révélé que les paramètres de la contraction spontanée n'étaient modifiés qu'à des concentrations élevées, soit d'environ  $3 \times 10^{-4}$  mol/L. Les études *in vivo* sur le lapin n'ont pas mis en évidence d'effets sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque, le débit sanguin, la pression partielle d'oxygène dans le sang artériel, la pression de gaz carbonique dans le sang artériel ni l'ECG après l'administration d'une dose de diénogest de 30 mg/kg par voie intraduodénale. De plus, les études des effets cardiovasculaires particuliers sur la durée du potentiel d'action dans des muscles papillaires isolés de cobayes n'ont pas mis en évidence d'effets sur les paramètres du potentiel d'action à une concentration de diénogest de jusqu'à  $10^{-5}$  mol/L. L'effet du diénogest sur le canal potassique humain HERG a aussi été étudié. Des concentrations de diénogest de  $10^{-6}$  mol/L,  $10^{-5}$  mol/L et  $10^{-4}$  mol/L ont été évaluées. L'amplitude du courant potassique sortant médié par le canal potassique humain HERG n'a pas été significativement réduite aux concentrations de  $10^{-6}$  mol/L et  $10^{-5}$  mol/L. À la concentration de  $10^{-4}$  mol/L, le diénogest a réduit le courant de façon significative, mais réversible.

L'administration par voie orale de doses de diénogest de jusqu'à 30 mg/kg à des singes conscients n'a pas modifié les paramètres de l'ECG (espace PR, amplitude du complexe QRS ou espace QT), non plus que la tension artérielle et la fréquence cardiaque.

L'étude *in vitro* des effets du diénogest sur les systèmes nerveux autonome et somatique a révélé que seules des concentrations élevées, soit d'environ  $10^{-4}$  mol/L, influaient sur ces systèmes.

Les études pharmacologiques d'innocuité ont conclu que pour la majorité des paramètres étudiés, il n'y avait des changements liés au diénogest qu'à de très fortes doses ( $\geq 30$  mg/kg) ou, *in vitro*, à des concentrations d'environ  $10^{-4}$  mol/L. Chez l'humain, la concentration maximale de diénogest dans le plasma humain a été d'environ 80 ng/mL ( $2 \times 10^{-7}$  mol/L) au cours des études cliniques. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que les doses thérapeutiques de diénogest modifient les paramètres de l'ECG.

## **Populations particulières**

### ***Enfants***

L'innocuité et l'efficacité de NATAZIA n'ont pas été établies chez les femmes de moins de 18 ans. NATAZIA n'est pas indiqué avant l'apparition des premières règles.

### ***Personnes âgées***

NATAZIA n'est pas indiqué après la ménopause.

### ***Race***

On n'a pas observé de différences cliniquement significatives entre des Blanches et des Japonaises pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du DNG et du VE.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

#### ***Valérate d'estradiol***

Administré par voie orale à des doses élevées, soit de jusqu'à 4000 mg/kg chez le rat et la souris et de 1000 mg/kg chez le chien, le valérate d'estradiol a été bien toléré.

#### ***Diénogest***

Des études de toxicité à dose unique ont été menées chez plusieurs espèces, dont la souris, le lapin, le rat et le chien. Toutes les études ont montré que la toxicité du diénogest était très faible après une seule dose administrée par voie orale ou parentérale. Des doses de 1000 à 4000 mg/kg n'ont pas été létales, sauf chez les lapins mâles, chez lesquels la dose non létale a été légèrement inférieure à 1000 mg/kg. Les signes de toxicité observés après l'administration de fortes doses ont été dépression centrale chez la souris, anorexie, perte de poids et convulsions chez le lapin et augmentation passagère de la transaminase glutamique pyruvique (GPT) chez le chien, sans constatations histopathologiques; aucun signe de toxicité n'a été observé chez le rat.

### **Toxicité chronique**

#### ***Valérate d'estradiol***

La toxicité orale à doses répétées a été étudiée chez le rat (90 semaines) et le chien (53 semaines). Seule une exagération des effets pharmacologiques des œstrogènes a été observée au cours des études.

La toxicité orale à doses répétées du VE a aussi été étudiée au cours d'études de trois mois chez la souris et le rat. Ces études visaient surtout à évaluer la toxicité de l'association VE-DNG. Aucun signe inattendu de toxicité n'a été observé au cours de ces études.

#### ***Diénogest***

Des études de toxicité à doses répétées ont été menées. Leur durée a été de jusqu'à 13 semaines chez la souris, de douze mois chez le rat, de six mois chez le chien et de jusqu'à douze mois chez le singe.

En général, au cours de toutes les études, on a surtout observé les effets pharmacologiques ou une exagération des effets pharmacologiques associés à l'administration répétée de fortes doses d'un composé progestatif à des animaux de laboratoire.

Chez la souris, l'administration par voie orale de jusqu'à 125 mg/kg/jour de diénogest pendant 13 semaines a été bien tolérée. Les principaux changements observés ont été d'origine pharmacologique (réduction du poids de l'utérus et du col de l'utérus à des doses de 25 mg/kg/jour et plus et augmentation du poids des ovaires et des vésicules séminales à des doses de 125 mg/kg/jour). À la plus forte dose (125 mg/kg/jour), une augmentation du poids absolu et relatif du foie a été observée chez les souris mâles et femelles et été accompagnée, chez les mâles, d'une hypertrophie des hépatocytes périacineux.

Des études de trois, six et douze mois ont été menées sur des rates pour déterminer la toxicité générale de doses multiples. Au cours de ces études, le diénogest a été bien toléré et n'a pas été létal quand il avait été administré par voie orale une fois par jour pendant trois mois à raison de jusqu'à 30 mg/kg ou pendant six et douze mois à raison de jusqu'à 10 mg/kg/jour. La DSENO (dose sans effet nocif observé) a été de 3,0 mg/kg/jour au cours de l'étude de trois mois et de 1,0 mg/kg/jour au cours de l'étude de douze mois. Le poids des animaux n'a pas été modifié au cours de l'étude de trois mois par des doses de jusqu'à 30 mg/kg/jour, mais, au cours de l'étude de douze mois, il a été de 9 et 12 % supérieur à celui des animaux témoins après l'administration par voie orale de 0,1 et 1,0 mg/kg/jour, respectivement. Les changements observés par rapport aux animaux témoins au cours de toutes les études sur les rates ont surtout été d'origine pharmacologique, ayant été comme suit : diœstrus persistant (30 mg/kg/jour), taux moyen de cholestérol total sérique plus faible ( $\geq 3$  mg/kg), taux moyen d'alanine et/ou d'aspartate aminotransférase plus faible ( $\geq 10$  mg/kg/jour), légère hausse des taux sériques de triglycérides et d'acides gras non estérifiés ( $\geq 0,1$  mg/kg/jour), altérations des paramètres de la coagulation (augmentation du nombre de plaquettes, augmentation du taux de fibrinogène ou allongement du temps de prothrombine après l'administration de doses  $\geq 10$  mg/kg), augmentation du poids absolu et relatif du foie ( $\geq 1,0$  mg/kg/jour) et altérations microscopiques des organes cibles (ovaires, utérus et vagin) à la plupart des doses de 1,0 mg/kg/jour et plus. Au cours de certaines des études, de légères baisses des paramètres érythrocytaires (en général numération érythrocytaire, taux d'hémoglobine et hématocrite) par rapport aux animaux témoins ont aussi été observées. Des altérations hépatiques microscopiques, dont foyers basophiles d'altération cellulaire, dépôts graisseux périportaux et hépatocytes vacuolisés, ont été observées après l'administration par voie orale de 10 mg/kg/jour pendant douze mois. Les altérations hépatiques observées uniquement au cours de cette étude de toxicité chronique sont très probablement le reflet de la survenue précoce des changements en rapport avec l'âge chez les rates. Des constatations semblables ont été faites après l'administration de fortes doses de progestatifs au cours d'études de toxicité chronique menées sur des rongeurs.

Au cours d'une étude de soutien, le diénogest ou le lévonorgestrel a été administré à des lapins dans leur ration alimentaire quotidienne pendant 19 à 20 mois à des concentrations équivalant à 0,14 ou 0,70 mg/jour. Il n'y a pas eu de toxicité organique intrinsèque après l'administration par voie alimentaire de diénogest ou de lévonorgestrel. En général, les changements observés ont été limités aux effets pharmacologiques ou à une exagération des effets pharmacologiques des progestatifs.

Le diénogest a été administré par voie orale à des beagles femelles au cours de trois études. Au cours de la première étude de soutien, le diénogest, sous forme de poudre dans des capsules de gélatine, a été administré une fois par jour pendant un mois à des doses de 0,1 à 10 mg/kg/jour. Au cours de la deuxième étude, le diénogest, sous forme de suspension liquide dans des capsules de gélatine, a été administré une fois par jour pendant trois mois à des doses de 0,3 à 3,0 mg/kg/jour. Au cours d'une seconde étude de soutien, le diénogest, sous forme de comprimés enrobés, a été administré une fois par jour pendant six mois à des doses de 0,01 à 1 mg/kg/jour. En général, le diénogest a été bien toléré et n'a pas été létal. Les changements pharmacologiques observés chez les chiennes ont notamment été légère prise de poids, augmentation du volume des glandes mammaires accompagnée, selon l'examen microscopique, d'une hyperplasie lobulaire et changements histopathologiques des ovaires, du vagin, de l'hypophyse et de l'utérus. Les changements clinicopathologiques ont notamment été des paramètres érythrocytaires (numération érythrocytaire, taux d'hémoglobine et hématocrite) inférieurs à ceux observés chez les témoins, et parfois accompagnés d'altérations des paramètres lipidiques et/ou de la coagulation. Il y a eu une augmentation légère et liée à la dose de la rétention de bromesulfonephtaléine (BSP) chez les femelles qui avaient reçu la dose moyenne ou élevée de diénogest. Cette augmentation a été marquée chez un animal au cours du second test de la BSP effectué pendant l'étude, mais il n'y a pas eu de corrélat morphologique dans le foie de cet animal.

Le diénogest a été administré par voie orale à des macaques de Buffon femelles une fois par jour pendant 13 semaines à des doses de 0,4; 2,0 et 10,0 mg/kg. Toutes les doses ont provoqué un arrêt des menstruations. Aucune des doses évaluées n'a produit d'intolérance ni de toxicité organique. L'ASC<sub>(0-24 h)</sub> produite par la plus forte dose (10 mg/kg) au cours de cette étude conforme aux bonnes pratiques de laboratoire a été de 78 fois l'exposition systémique chez des femmes ayant reçu 2 mg de VE et 3 mg de DNG (le jour 24 du cycle).

Au cours d'études sur l'administration de doses multiples à des singes rhésus femelles, le diénogest a été administré par voie orale (intra-gastrique) à des doses de 0,1; 1,0 et 10,0 mg/kg/jour pendant trois ou douze mois. Une autre dose, soit de 0,3 mg/kg/jour, a aussi été évaluée au cours de l'étude de douze mois. Il n'y a pas eu d'effets liés au composé sur la mortalité, le poids, la consommation d'aliments, l'ECG ni les paramètres ophtalmologiques ou de l'examen des urines au cours des deux études. La DSENO a été de 1 mg/kg/jour. Des effets pharmacologiques tels que l'arrêt des menstruations (à toutes les doses et réversible selon l'étude de trois mois), la modification des paramètres biochimiques sériques (taux de phosphatase alcaline inférieurs à ceux des témoins après l'administration de 10 mg/kg/jour), l'altération des paramètres de la coagulation (tels qu'augmentation de l'activité du fibrinogène et du plasminogène, mais sans effets sur le temps de coagulation ni la thromboélastographie), ainsi que l'épaississement de l'endomètre et l'hypertrophie de l'utérus, ont été observés au cours de chacune des études. De plus, outre la multiplication par deux de la GPT chez une guenon ayant reçu la plus forte dose et seulement à la quatrième semaine (par rapport à la moyenne chez les témoins) de l'étude de trois mois, il n'y a pas eu de signes de toxicité hépatique au cours des trois études sur le singe. La plus forte dose (10 mg/kg) administrée au cours de l'étude pivot d'un an sur le singe a produit une exposition au diénogest équivalant à 50 fois celle chez l'humain (le jour 24 du cycle). La concentration sérique maximale chez des singes rhésus ayant reçu une dose de 10 mg/kg (jour 361) a été de 53 fois la concentration sérique maximale chez des humains le jour 24 du cycle.

## **Pouvoir carcinogène**

### ***Valérate d'estradiol***

Chez des animaux de laboratoire de diverses espèces qui avaient reçu des œstrogènes stéroïdiens, des tumeurs ont été observées dans des tissus sensibles aux hormones tels que le vagin, le col de l'utérus, l'utérus, les glandes mammaires, les testicules, le tissu lymphatique et le tissu osseux chez la souris, les glandes mammaires et l'hypophyse chez le rat et le rein chez le hamster (47).

### ***DiénoGEST***

Une légère hausse de l'incidence des lymphomes malins et des adénomes hypophysaires a été observée chez les souris mâles au cours d'une étude du pouvoir carcinogène d'une durée de deux ans. Chez des souris femelles, il y a eu une hausse de l'incidence des polypes du stroma utérin à la plus forte dose évaluée. Ces constatations sont considérées comme étant liées à la faible activité œstrogénique partielle du diénoGEST chez les rongeurs. Au cours d'une des deux études du pouvoir carcinogène chez le rat, il y a eu une augmentation de l'incidence des adénomes hypophysaires et des tumeurs fibroépithéliales dans les glandes mammaires des mâles. L'incidence des tumeurs chez les femelles est demeurée la même au cours des deux études. Ces observations ne semblent pas indiquer qu'il y ait des risques particuliers chez l'humain outre ceux qui sont en général associés à l'utilisation de progestatifs.

## **Toxicité pour la reproduction**

### ***Valérate d'estradiol***

L'embryolétalité est le principal effet de l'administration d'œstrogènes à des rongeurs et des lapines gravides (48). Des études cliniques menées chez des femmes enceintes ont montré que de très fortes doses d'éthinylestradiol (ÉE), puissant estrogène, n'ont pas produit d'avortements au début de la grossesse, après l'implantation de l'ovule (49). Par conséquent, l'embryolétalité observée au cours des études précliniques après l'administration d'œstrogènes ne témoigne pas des effets chez l'humain.

### ***DiénoGEST***

Selon des études de toxicité pour la reproduction, le diénoGEST n'a pas de pouvoir tératogène jusqu'aux doses embryolétales. L'inhibition de l'implantation chez le rat pourrait être due à un effet œstrogénique et à l'altération du transport des ovules dans les trompes. Les pertes post-implantatoires sont une indication de plus de la perturbation du milieu endocrinien. La fécondité de la progéniture femelle a été altérée par l'administration de fortes doses de diénoGEST vers la fin de la gestation et pendant la lactation. Globalement, les résultats des études de toxicité pour la reproduction montrent que le diénoGEST n'est pas différent des autres progestatifs (50).

## Mutagenèse

### *Valérate d'estradiol*

Le VE n'a pas eu d'effet mutagène au cours d'une batterie d'études sur le pouvoir mutagène *in vitro* et *in vivo*. Par conséquent, on peut supposer que le VE et son métabolite, l'estradiol, ne posent pas de risque de mutagenicité notable chez l'humain.

### *Diénogest*

Deux tests de mutation inverse sur des bactéries (test d'Ames) ont été effectués. Au cours des deux tests, le diénogest a donné des résultats négatifs jusqu'à la dose de 5 mg par plaque. De plus, à des concentrations allant jusqu'à la dose cytotoxique de 500 µg/mL (avec et sans activation métabolique), le diénogest n'a pas produit de mutations dans le locus TK de cellules L5178Y de lymphomes de souris.

En outre, le diénogest n'a pas provoqué d'aberrations chromosomiques dans une culture de cellules pulmonaires de hamster chinois, jusqu'à des doses cytotoxiques de 110 µg/mL (sans activation métabolique) et de 220 µg/mL (avec activation métabolique). Le diénogest a donné des résultats négatifs dans un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains.

Administrées par voie orale, des doses de jusqu'à 2 g/kg n'ont pas fait augmenter le nombre d'érythrocytes polychromatiques micronucléés dans la moelle osseuse de souris femelles par rapport à des animaux témoins au cours de deux études.

Dans un modèle *in vivo* d'initiation-promotion de tumeurs hépatiques chez le rat, le diénogest n'a pas provoqué la formation de foyers préneoplasiques à enzymes altérées jusqu'à une dose de 140 mg/kg administrée pendant cinq jours consécutifs après un traitement de 11 semaines par Clophen A50. Au cours du même test, la recherche de diéthylnitrosamine a donné des résultats nettement positifs.

Le diénogest n'a pas provoqué d'aberrations chromosomiques dans des cellules médullaires de babouins femelles en gestation ni dans les lymphocytes de leurs petits à une dose de jusqu'à 1,6 mg (51, 52).

Chez la souris, l'injection intrapéritonéale de 100 mg/kg de diénogest a légèrement inhibé l'incorporation de thymidine radiomarquée dans l'ADN du rein et l'a inhibé un peu plus dans l'ADN du foie. La différence n'était toutefois pas significative à la limite de signification précisée de 1 %.

Schöneich et ses collaborateurs (53) ont brièvement décrit d'autres tests négatifs, dont le test de réparation de type Rec avec *Proteus mirabilis*, un autre test d'Ames, un test à médiation par l'hôte avec *Salmonella typhimurium* chez le rat, les tests cytogénétiques sur cellules de tumeur d'ascite ou cellules médullaires chez la souris et le test de létalité dominante sur des souris des deux sexes. Le diénogest n'a pas exercé de pouvoir mutagène au cours d'aucun des tests effectués (ce qui dépasse les normes des lignes directrices internationales).

Un test *in vitro* de synthèse non programmée de l'ADN a aussi été mené sur des hépatocytes primaires de rates. Au cours de deux séries d'expériences indépendantes, des hépatocytes



fraîchement isolés ont été exposés au diénogest pendant 18 heures en présence de méthyl-<sup>3</sup>H-thymidine. La captation de la radioactivité a été déterminée par autoradiographie. Dans la première série d'expériences, il y a eu une augmentation significative du nombre net de grains avec le 2-acétylaminofluorène et 10 ou 15 µg/mL d'actétate de chlormadinone, mais aussi avec les concentrations de diénogest évaluées d'entre 1,72 et 220 µg/mL. Au cours de la seconde série d'expériences, le 2-acétylaminofluorène a été positif, mais à un degré bien moindre, et le diénogest n'a été positif qu'à la plus forte concentration, soit 220 µg/mL, laquelle a été légèrement cytotoxique. Le diénogest a eu un faible pouvoir génotoxique seulement au cours de ce test de synthèse non programmée de l'ADN chez la rate. Au cours d'un second test de synthèse non programmée de l'ADN sur des hépatocytes de rats mâles, le diénogest n'a pas induit la synthèse non programmée de l'ADN jusqu'à une dose cytotoxique de 250 µg/mL dans les deux séries d'expériences indépendantes.

Pour soutenir l'évaluation des résultats des tests de synthèse non programmée de l'ADN ci-dessus sur des hépatocytes de rates, on a effectué un test de synthèse non programmée de l'ADN *in vivo/in vitro* chez des rates. Le diénogest a été administré par voie orale aux doses extrêmement élevées de 2000 mg/kg et 200 mg/kg. Les animaux ont été anesthésiés et sacrifiés par perfusion d'enzymes dans le foie deux et seize heures après l'administration du diénogest. Les hépatocytes primaires ont été mis en culture et exposés à la méthyl-<sup>3</sup>H-thymidine pendant quatre heures. La dose maximale de 2000 mg/kg de poids corporel correspond à 60 000 fois la dose quotidienne de diénogest administrée chez l'humain. On a jugé que le diénogest était inefficace pour induire des lésions de l'ADN, ce qui a entraîné une augmentation de la synthèse réparatrice au cours de ce test de synthèse non programmée de l'ADN *in vivo/in vitro*.

On a déterminé si le diénogest pouvait provoquer la formation d'adduits à l'ADN dans des coupes de foie humain après une incubation *in vitro* de six heures. Après incubation avec du diénogest ou de la spironolactone, les taux d'adduits à l'ADN étaient inférieurs à la limite de quantification ou se situaient à la limite de quantification. On n'a observé d'adduits à l'ADN dans aucun des foies de femmes après incubation avec des concentrations de diénogest de jusqu'à 5000 ng/mL. Dans deux foies d'hommes sur trois, aucun adduit à l'ADN n'a été retrouvé et dans l'autre, le taux d'adduits à l'ADN a été très faible (3,94/10<sup>9</sup> nucléotides), soit à la limite de quantification, après incubation avec une concentration très élevée de diénogest (5000 ng/mL). On a conclu que le diénogest ne produisait pas des taux significatifs d'adduits à l'ADN dans des coupes de foie humain.

## 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. Kwaan HC, Soff GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome *Semin Hematol*. 1997;34(2):81-9.
3. Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1994 Jul;3(4):436-45.
4. Stewart CL, Tina LU. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Rev*. 1993 Jun;14(6):218-24.
5. Koenigs KP, McPhedran P, Spiro HM. Thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1987 Dec;9(6):627-31.
6. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. *Sickle Cell Disease. Summary of contraindications to oral contraceptives*. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 243-6.
7. Adams HP, Biller J. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1996. p. 1014-9.
8. Carlone JP, Keen PD. Oral contraceptive use in women with chronic medical conditions. *Nurse Pract*. 1989 Sep;14(9):9-10, 2-3, 6.
9. Gross U, Honcamp M, Daume E, Frank M, Dusterberg B, Doss MO. Hormonal oral contraceptives, urinary porphyrin excretion and porphyrias. *Horm Metab Res*. 1995 Aug;27(8):379-83.
10. Petri M, Robinson C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 May;40(5):797-803.
11. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Hemolytic uremic syndrome. *Summary of contraindications to oral contraceptives* New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 211-8.
12. Galimberti D. Chorea induced by the use of oral contraceptives. Report of a case and review of the literature. *Ital J Neurol Sci*. 1987 Aug;8(4):383-6.
13. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Herpes gestationis. *Summary of contraindications to oral contraceptives*. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 367-70.

14. 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.
15. Morgan JK. Herpes gestationis influenced by an oral contraceptive. *Br J Dermatol.* 1968 Jul;80(7):456-8.
16. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Otosclerosis. Summary of contraindications to oral contraceptives New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 387-91.
17. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996(347):1713-27.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. EMEA. CPMP Public assessment report: combined oral contraceptives and venous thromboembolism. London: EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)2001 Sep 28. Report No.: EMEA/CPMP/2201/01/en Final.
25. 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.

26. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005 Nov 15;143(10):697-706.
27. 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.
28. 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.
29. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med.* 2001 Nov 12;161(20):2417-29.
30. Ahrendt HJ, Makalova D, Parke S, Mellinger U, Mansour D. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception.* 2009 Nov;80(5):436-44.
31. Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(8):573-84.
32. 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.
33. Krauss GL, Brandt J, Campbell M, Plate C, Summerfield M. Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians. *Neurology.* 1996;46:1534-9.
34. Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs: clinical considerations. *Clin Pharmacokinet.* 1996 Dec;31(6):470-93.
35. 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.
36. 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.
37. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva: World Health Organization, Reproductive Health and Research 2004: 1-178.

38. Palacios S, Wildt L, Parke S, Machlitt A, Romer T, Bitzer J. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): A Phase III trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Dec 5:57-62.
39. Jensen JT, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Fraser IS. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011 Apr;117(4):777-87.
40. Fraser IS, Romer T, Parke S, Zeun S, Mellinger U, Machlitt A, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod.* 2011 Oct;26(10):2698-708.
41. Dusterberg B, Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. *Maturitas.* 1982 Dec;4(4):315-24.
42. Kuhnz W, Putz B. Pharmacokinetic interpretation of toxicity tests in rats treated with oestradiol valerate in the diet. *Pharmacol Toxicol.* 1989 Sep;65(3):217-22.
43. Hewitt SC, Korach KS. Estrogen receptors: structure, mechanisms and function. *Rev Endocr Metab Disord.* 2002 Sep;3(3):193-200.
44. Tamaya T, Kawabata I, Iida K, Imai A. Effects of estradiol-17 beta and estriol on their binding sites in the rabbit uterus. *Comp Biochem Physiol B.* 1990;95(2):415-8.
45. Katsuki Y, Sasagawa S, Takano Y, Shibutani Y, Aoki D, Udagawa Y, et al. Animal studies on the endocrinological profile of dienogest, a novel synthetic steroid. *Drugs Exp Clin Res.* 1997;23(2):45-62.
46. Oettel MK, G. Schröder, J. *Prälinik und Klinik des Gestagens Dienogest (Preclinical and clinical properties of the progestin Dienogest).* *Gynäko-Endokrinologie.* 1993;2:17-29.
47. Marselos M, Vainio H. Carcinogenic properties of pharmaceutical agents evaluated in the IARC Monographs programme. *Carcinogenesis.* 1991 Oct;12(10):1751-66.
48. Günzel P, Putz B, Lehmann M, Hasan S, Hümpel M, Eletreby M. Steroid toxicology and the pill: comparative aspects of experimental test systems and the human. In: Dayan AD and Paine AJ eds *Advances in Applied Toxicology* Taylor and Francis Ltd. 1989:19-49.
49. Bacic M, Wesselius de Casparis A, Diczfalusy E. Failure of large doses of ethinyl estradiol to interfere with early embryonic development in the human species. *Am J Obstet Gynecol.* 1970 Jun 15;107(4):531-4.
50. Lehmann MP, B. Poggel, HA. et al. Experimental toxicity studies with contraceptive steroids and their relevance for human risk estimation. In: Dayan AD, Paine AJ, eds *Advances in Applied Toxicology* London, New York, Philadelphia: Taylor & Francis. 1989:51-79.

51. Jemilev ZA, Komor A, Strecke J, Oettel M, Schubert K. [Chromosomal analysis of baboons and their mothers, following application to mothers of potentially post-ovulation fertility-inhibiting steroids (author's transl)]. Zentralbl Gynakol. 1981;103(20):1215-9.
52. Strecke JK, A. Jemilew, Z. et al. Chromosomenanalytische Untersuchungen an weiblichen Pavianen nach Behandlung mit STS 557 und Levonorgestrel. (Chromosome analysis on female baboons after treatment with STS 557 or Levonorgestrel). Zentralblatt Gynäkologie. 1985;107:304-07.
53. Schoneich J, Becker K, Braun R. Investigations on the mutagenic activity of STS 557. Exp Clin Endocrinol. 1983 Feb;81(2):210-6.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE

### PrNATAZIA®

comprimés de valérate d'estradiol et comprimés de valérate d'estradiol et de diénogest

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

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Emploi du médicament

- Contraception
- Traitement des saignements menstruels abondants qui ne sont pas causés par un quelconque trouble diagnostiqué de l'utérus chez les femmes qui ne veulent pas concevoir

Si vous faites beaucoup d'embonpoint, demandez à votre médecin si NATAZIA est le médicament qui vous convient le mieux.

##### Effet du médicament

NATAZIA est une pilule anticonceptionnelle combinée (contraceptif oral) qui contient deux hormones sexuelles féminines, soit un œstrogène appelé valérate d'estradiol (VE) et un progestatif appelé diénogest (DNG). Le VE est converti dans l'appareil digestif en 17  $\beta$ -estradiol, hormone identique à l'œstrogène que produisent naturellement les ovaires. NATAZIA s'est révélé très efficace pour la contraception. 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 (ovulation)
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.

On a montré que NATAZIA contribuait à la réduction du volume des pertes menstruelles chez les femmes qui ont des symptômes de saignements menstruels abondants (règles abondantes) qui ne sont pas causés par un quelconque trouble diagnostiqué de l'utérus. Des saignements menstruels abondants peuvent survenir au cours ou en dehors de l'ovulation (libération d'un ovule par l'ovaire).

##### **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 concevraient au cours d'une période d'un an.

Nombre de grossesses pour 100 femmes par année :

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

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

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

### **Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser 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 NATAZIA** 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 ou enflure 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
- jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau), maladie du foie ou tumeur du foie
- cancer du sein ou de l'utérus ou autre cancer œstrogénodépendant connu ou soupçonné
- saignement vaginal inhabituel et 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) au valérate d'estradiol, au diénogest ou à un des autres ingrédients de NATAZIA (voir **Ingrédients médicinaux** et **Ingrédients non médicinaux**).

Si l'une des situations ci-dessus s'applique à vous, dites-le à votre médecin (il pourra vous recommander une autre méthode de contraception).

### **Ingrédients médicinaux**

valérate d'estradiol et diénogest

### **Ingrédients non médicinaux**

amidon de maïs, amidon de maïs pré-gélatinisé, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, macrogol 6000, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyvidone 25, stéarate de magnésium et talc

### **Présentation**

Les comprimés NATAZIA (valérate d'estradiol et valérate d'estradiol et diénogest) sont offerts selon un schéma posologique de 28 jours (26 comprimés de couleur contenant des hormones et 2 comprimés blancs ne contenant pas d'hormones).

Une plaquette alvéolée contient des comprimés pelliculés ronds, qui sont placés dans l'ordre suivant :

- 2 comprimés jaune foncé contenant chacun 3 mg de valérate d'estradiol
- 5 comprimés rouge moyen contenant chacun 2 mg de valérate d'estradiol et 2 mg de diénogest
- 17 comprimés jaune pâle contenant chacun 2 mg de valérate d'estradiol et 3 mg de diénogest
- 2 comprimés rouge foncé contenant chacun 1 mg de valérate d'estradiol
- 2 comprimés blancs ne contenant pas d'hormones



Day of your menstrual cycle	What is in this pill?	What is happening in my body?
<b>Dark yellow</b>		
1	3 mg estrogen	Thickening of the uterine lining.
2		
<b>Medium red</b>		
3	2 mg estrogen and 2 mg progestin	Suppression of ovulation.
4		
5		
6		
7		
<b>Light yellow</b>		
8	2 mg estrogen and 3 mg progestin	Suppression of ovulation.
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
<b>Dark red</b>		
25	1 mg estrogen	Bleeding may occur due to withdrawal of hormones.
26		
<b>White</b>		
27	no active medication	
28		

3 mg  
2 mg  
Estradiol valerate 2 mg (estrogen)  
Dienogest 3 mg (progestin)  
1 mg  
placebo

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précaution importantes

Les fumeuses de plus de 35 ans ne doivent pas utiliser NATAZIA.

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. 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.

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

- vous êtes fumeuse
- vous faites de l'embonpoint
- 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 NATAZIA.

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 NATAZIA quatre semaines avant la chirurgie et de ne pas prendre NATAZIA pendant un certain temps après la chirurgie ou pendant la période où vous devrez garder le lit.

NATAZIA 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 NATAZIA 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 concevoir.

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

## RISQUES DE LA PRISE DE NATAZIA

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

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

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

- douleur vive à la poitrine pouvant être aggravée par l'inspiration profonde, toux avec expectoration de sang,

apparition soudaine d'un essoufflement ou d'une respiration rapide, sentiment d'anxiété, grave sensation de tête légère ou graves étourdissements et battements de cœur rapides ou irréguliers. Ces symptômes peuvent témoigner de la présence d'un caillot de sang dans un poumon.

- douleur et/ou enflure d'un mollet ou le long d'une veine de la jambe, douleur ou sensibilité de la jambe parfois ressentie seulement en station debout ou pendant la marche, augmentation de la sensation de chaleur dans la jambe touchée et rougeur ou décoloration de la peau de la jambe. Ces symptômes peuvent témoigner de la présence d'un caillot de sang dans une jambe.
- douleur thoracique constrictive, gêne, pression, lourdeur, sensation de constriction ou de plénitude du thorax, du bras ou sous le corps du sternum; douleur irradiant au dos, à la mâchoire, à la gorge, au bras ou à l'estomac; sensation de plénitude, d'indigestion ou d'étouffement; transpiration, nausées, vomissements ou étourdissements; faiblesse, anxiété ou essoufflement extrême; et battements de cœur rapides ou irréguliers. Ces symptômes peuvent témoigner d'une crise cardiaque.
- mal de tête grave soudain ou qui s'aggrave ou vomissements; 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. Ce symptôme peut témoigner d'un caillot de sang dans un œil
- autres signes de caillots de sang, dont douleur, enflure ou léger bleuïssement des extrémités soudains; 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 déficience visuelle, ou dans un vaisseau qui alimente en sang un bras ou une jambe, ce qui porte atteinte au membre ou 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.

**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 NATAZIA après un accouchement, une fausse-couche ou un avortement thérapeutique.

#### **8. Grossesse après l'arrêt de la prise de NATAZIA**

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

#### **9. Prise pendant l'allaitement**

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

### **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Certains médicaments peuvent réduire l'efficacité contraceptive des pilules anticonceptionnelles ou augmenter la fréquence des saignements intermenstruels. Si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, même des médicaments sans ordonnance, ou des produits à base d'herbes médicinales, vous devez en informer votre médecin ou le pharmacien. Vous devez aussi dire à tout autre médecin ou à un dentiste qui vous prescrit un autre médicament (ou au pharmacien qui en exécute l'ordonnance) que vous prenez NATAZIA. 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 NATAZIA sont notamment :**

- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (p. ex. acide valproïque, barbituriques, carbamazépine, felbamate, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, topiramate), la tuberculose (p. ex. rifabutine, rifampicine), les infections à VIH (p. ex. névirapine, ritonavir) et les infections à virus de l'hépatite C (p. ex. bocéprévir, télaprévir)
- les antibiotiques (p. ex. érythromycine, pénicillines, tétracyclines) 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 antihypertenseurs (pour réduire la pression sanguine)
- 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)
- certains suppléments alimentaires (p. ex. acide folique, vitamine B<sub>12</sub>)
- les antiacides (prenez-les deux heures avant ou après la prise de NATAZIA).

NATAZIA peut aussi interagir avec d'autres médicaments.

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

- le millepertuis commun (produit naturel employé principalement dans le traitement des états dépressifs)
- le jus de pamplemousse

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

## UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

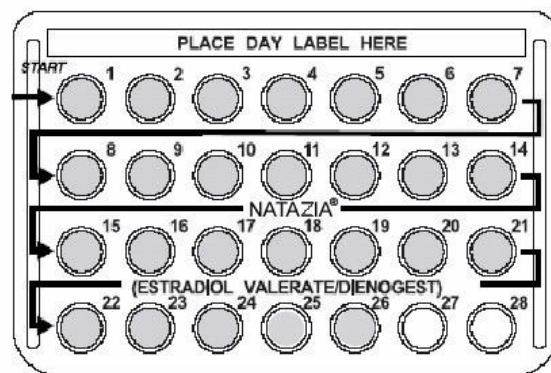
### Dose habituelle :

### COMMENT PRENDRE NATAZIA

- LISEZ CES DIRECTIVES :**
  - avant de commencer à prendre les pilules et
  - en cas de doute sur ce que vous devez faire.
- EXAMINEZ LA PLAQUETTE**, qui contient 28 pilules (26 pilules de couleur contenant des hormones et 2 pilules blanches ne contenant pas d'hormones).

### Contenu de la plaquette de pilules NATAZIA

Jours	Couleur des pilules	Quantité de valérate d'estradiol	Quantité de diénogest
1 et 2	jaune foncé	3,0 mg	-
3 à 7	rouge moyen	2,0 mg	2,0 mg
8 à 24	jaune pâle	2,0 mg	3,0 mg
25 et 26	rouge foncé	1,0 mg	-
27 et 28	blanc (placebo)	Pas d'ingrédients actifs	



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

- Vous devez utiliser une deuxième méthode de contraception (méthode de barrière comme condoms en latex ou en polyuréthane et mousse ou gel spermicide) pendant les neuf 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.
- Si un médecin vous prescrit un traitement médical quelconque, ne manquez pas de lui dire que vous prenez des pilules anticonceptionnelles.**
- LES VOMISSEMENTS, LA DIARRHÉE OU CERTAINS MÉDICAMENTS**, tels que les antibiotiques, peuvent réduire l'efficacité des pilules. Utilisez une méthode de barrière, 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.
- Consultez votre médecin dans les trois mois suivant l'examen initial et, par la suite, au moins une fois par année.
- 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 concevoir.
- 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.
- VOUS POUVEZ PRENDRE LA PILULE ANTICONCEPTIONNELLE DE FAÇON ININTERROMPUE (SANS PÉRIODE DE REPOS).**
- 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. Prenez la pilule à un moment de la journée dont vous vous souviendrez facilement.

1. **LE PREMIER JOUR DE VOS RÈGLES (SAIGNEMENTS) EST LE JOUR 1 DU CYCLE.** Votre médecin vous dira de prendre la première pilule jaune foncé (contenant des hormones) le premier jour (jour 1) de vos règles. Pour vous faciliter les choses, il y a sept vignettes portant les jours de la semaine. Choisissez celle qui commence par le jour de la semaine où vous commencez à prendre les pilules. Collez la vignette dans l'espace prévu à cet effet sur la plaquette.
2. Prenez une pilule à peu près à la même heure chaque jour pendant 28 jours. Le lendemain, entamez une autre plaquette, **SANS SAUTER DE JOURS**. Vous devriez avoir vos règles au cours des jours où vous prenez les dernières pilules de la plaquette et elles pourraient ne pas être terminées avant que vous entamiez la plaquette suivante. Certaines femmes ont des saignements après la prise des premières pilules de la plaquette suivante. Il n'est pas rare qu'une femme saute ses règles, mais si vous n'avez pas pris NATAZIA selon les directives et si vous n'avez pas vos règles à la fin du cycle, sautez vos règles deux mois de suite ou croyez être enceinte, communiquez avec votre médecin.

### 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 et ne prenez pas une pilule avec plus de 12 heures de retard, 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**

Entamez une autre plaquette le lendemain de la prise de la dernière pilule inactive blanche (ne contenant pas d'hormones). Prenez une pilule par jour, sans sauter de jours entre deux plaquettes.

### Surdosage

Les symptômes de surdosage peuvent comprendre nausées, vomissements ou saignements vaginaux. 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 CONCEVOIR. 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
- si vous oubliez de prendre une pilule des jours 3 à 24 (plus vous êtes près de la période de prise des pilules ne contenant pas d'hormones, plus le risque de grossesse est grand).

### EN CAS D'OUBLI

Si vous avez oublié d'entamer une nouvelle plaquette alvéolée, **il se peut que vous soyez déjà enceinte**. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire (tels que des condoms et un spermicide) chaque fois que vous avez des relations sexuelles. Appelez votre médecin si vous croyez que vous pourriez être enceinte.

- Ne prenez pas plus de deux pilules le même jour. Les jours où vous devez prendre deux pilules pour compenser un oubli, il se peut que vous ayez un peu mal au cœur (c'est-à-dire que vous ayez la nausée).
- Si vous vomissez ou avez la diarrhée moins de quatre heures après avoir pris une pilule, prenez une autre pilule de la même couleur provenant de votre plaquette alvéolée supplémentaire.

### **S'il y a moins de 12 heures que vous auriez dû prendre une pilule**

- Prenez la pilule dès que vous vous en souvenez.
- Prenez la pilule suivante à l'heure habituelle.
- Une méthode de contraception supplémentaire n'est pas nécessaire.

### **S'il y a plus de 12 heures que vous auriez dû prendre une pilule**

**Jours 1 à 17**

- Prenez la pilule oubliée sur-le-champ.
- Prenez la pilule suivante à l'heure habituelle (vous pourriez devoir prendre deux pilules le même jour).
- Utilisez une méthode de contraception supplémentaire pendant les neuf jours suivants.
- Prenez une pilule par jour, toujours à la même heure, pendant le reste du cycle.

**Jours 18 à 24**

- Ne prenez plus de pilules de votre plaquette alvéolée actuelle et jetez cette plaquette.
- Prenez la pilule du jour 1 d'une nouvelle plaquette alvéolée.
- Utilisez une méthode de contraception supplémentaire pendant les neuf jours suivants.
- Prenez une pilule de la nouvelle plaquette alvéolée à la même heure chaque jour.

**Jours 25 à 28**

- Prenez la pilule oubliée sur-le-champ.
- Prenez la pilule suivante à l'heure habituelle (vous pourriez devoir prendre deux pilules le même jour).
- Une méthode de contraception supplémentaire n'est pas nécessaire.
- Prenez une pilule par jour, toujours à la même heure, pendant le reste du cycle.

**Si vous oubliez de prendre DEUX PILULES de suite****Jours 1 à 17 (si vous avez oublié de prendre les pilules des jours 17 et 18, suivez plutôt les directives des jours 17 à 25)**

- Ne prenez pas les pilules oubliées. Prenez plutôt la pilule du jour où vous vous souvenez d'avoir oublié de prendre des pilules.
- Utilisez une méthode de contraception supplémentaire pendant les neuf jours suivants.
- Prenez une pilule par jour, toujours à la même heure, pendant le reste du cycle.

**Jours 17 à 25 (si vous avez oublié de prendre les pilules des jours 25 et 26, suivez plutôt les directives des jours 25 à 28)**

- Ne prenez plus de pilules de votre plaquette alvéolée actuelle et jetez cette plaquette.
- Prenez la pilule du jour 3 d'une nouvelle plaquette alvéolée.
- Utilisez une méthode de contraception supplémentaire pendant les neuf jours suivants.
- Prenez une pilule par jour, toujours à la même heure, pendant le reste du cycle.

**Jours 25 à 28**

- Ne prenez plus de pilules de votre plaquette alvéolée actuelle et jetez cette plaquette.

- Entamez une nouvelle plaquette le même jour ou le jour où vous entamez habituellement une nouvelle plaquette.
- Une méthode de contraception supplémentaire n'est pas nécessaire.
- Prenez une pilule de la nouvelle plaquette par jour, toujours à la même heure, pendant le reste du cycle.

**Si vous avez eu des relations sexuelles après avoir oublié de prendre des pilules, il se peut que vous soyez déjà enceinte ou VOUS POURRIEZ CONCEVOIR. Plus vous oubliez de pilules et plus les oublis sont près de la fin du cycle, plus le risque de grossesse est grand. Appelez votre médecin si vous croyez que vous pourriez déjà être enceinte.**

**Si vous ne savez toujours pas quoi faire quand vous oubliez de prendre des pilules :**

- appelez votre médecin
- utilisez une méthode de contraception supplémentaire (tels que des condoms et un spermicide) chaque fois que vous avez des relations sexuelles et continuez de prendre une pilule par jour.

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

**Bienfaits non contraceptifs des pilules anticonceptionnelles**

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

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

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

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

La plupart des effets secondaires de la pilule anticonceptionnelle sont bénins. Les plus courants sont vomissements, saignements ou légères pertes de sang entre les règles, règles abondantes, gêne mammaire, acné, démangeaisons, migraine, étourdissements, labilité émotionnelle (état émotionnel qui change soudainement et sans raison), dysménorrhée (crampes menstruelles douloureuses), maux de tête, nausées, dépression, douleur dorsale, douleur abdominale, fatigue, insomnie, diminution de la libido (pulsion sexuelle), nervosité, éruption cutanée, prise de poids, absence de règles, infection fongique, infection vaginale à levures, pertes génitales et changements de la pression sanguine.

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

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

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

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

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

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet secondaire possible	Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à un pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Peu courant</b>			
Douleur abdominale, nausées ou vomissements ou masse abdominale		✓	
Bosse dans les seins		✓	
Douleur thoracique constrictive ou sensation d'oppression			✓
Douleur ou enflure de la jambe			✓
Humeur triste persistante			✓
Douleur vive à la poitrine, toux avec expectoration de sang ou essoufflement soudain			✓
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 d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant la prise de NATAZIA, 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 Bayer Inc. 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 : 19 août 2019

© 2019, Bayer Inc.

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