

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr**QUATERNA**^{MC}

comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol
0,15 mg et 0,03 mg, Orale
Norme du fabricant

et

comprimés d'éthinylestradiol
0,01 mg, Orale
Norme du fabricant

Contraceptif oral

Fabriqué par :
Famy care Limited
Ahmedabad – 382 213, Gujarat, Inde

Date d'approbation initiale :
14 JUL 2023

Distribué par :
Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Onatrio
M8Z 2S6

Date de révision :
19 SEP 2024

N° de contrôle de la présentation : 285811

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Non applicable.

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières	18
7.1.1 Grossesse	18
7.1.2 Allaitement.....	19
7.1.3 Enfants	19
7.1.4 Personnes âgées.....	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES	19
8.1 Aperçu des effets indésirables	19
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	21
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	23
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	28
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	29
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	30
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	30
9.3 Interactions médicament-comportement	30
9.4 Interactions médicament-médicament.....	30
9.5 Interactions médicament-aliment.....	34
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales	34
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	35

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	36
10.1 Mode d'action	36
10.2 Pharmacodynamie	36
10.3 Pharmacocinétique	36
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	39
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	39
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	40
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	40
14 ESSAIS CLINIQUES	41
14.1 Essais cliniques, par indication	42
Prévention de la grossesse.....	42
14.2 Études comparatives de biodisponibilité	45
15 MICROBIOLOGIE	47
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	47
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	48
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	49

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

QUATERNA^{MC} (combinaison de lévonorgestrel 0,15 mg et d'éthinylestradiol 0,03 mg et comprimés d'éthinylestradiol 0,01 mg) sont indiqués pour la prévention de la grossesse.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les femmes de moins de 18 ans.

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

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : QUATERNA n'est pas indiqué après la ménopause.

2 CONTRE-INDICATIONS

QUATERNA est contre-indiqué chez les femmes qui répondent aux critères ci-dessous :

- Hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou d'un composant du contenant. Pour une liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Antécédents ou épisode actuel de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques.
- Antécédents ou épisode actuel de troubles vasculaires cérébraux.
- Antécédents ou épisode actuel d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie.
- Cardiopathie valvulaire avec complications.
- Antécédents de signes avant-coureurs ou signes avant-coureurs actuels de thrombose (comme un accident ischémique transitoire ou l'angine de poitrine).
- Affection hépatique évolutive, antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes, ou présence de telles tumeurs.
- Ictère stéroïdodépendant, ictère cholestatique ou antécédents d'ictère lors d'une grossesse.
- Cancer du sein diagnostiqué ou présumé.
- Cancer de l'endomètre ou autre néoplasie œstrogénodépendante confirmée ou présumée.
- Saignement vaginal anormal d'étiologie indéterminée.
- Toute lésion oculaire attribuable à une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel.
- Grossesse présumée ou confirmée.
- Présence de facteurs de risques graves ou multiples de thrombose veineuse ou artérielle tels que :

- diabète sucré s'accompagnant de symptômes vasculaires;
- hypertension grave (valeurs persistantes de $\geq 160/100$ mm Hg);
- dyslipoprotéïnémie grave;
- prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que la mutation du facteur V Leiden et la résistance à la protéine C activée (PCA), une carence en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S, une hyperhomocystéïnémie (p. ex. due aux mutations MTHFR C677 T ou A1298), une mutation G20210A du gène de la prothrombine ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique);
- intervention chirurgicale majeure associée à un risque accru de thromboembolie postopératoire;
- immobilisation prolongée;
- tabagisme important (> 15 cigarettes par jour) et âge supérieur à 35 ans.
- Antécédents ou épisode actuel de migraines s'accompagnant de symptômes neurologiques focaux.
- Antécédents ou épisode actuel de pancréatite si associée à une hypertriglycéridémie grave.
- Utilisation d'associations médicamenteuses contre l'hépatite C contenant du glécaprévir / pibrentasvir et du sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir en raison d'une hausse possible des enzymes hépatiques.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque s'accroît avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux âgées de plus de 35 ans. Pour cette raison, l'emploi des produits contraceptifs oraux, y compris QUATERNA, est contre-indiqué chez les femmes fumeuses âgées de plus de 35 ans (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction cardiovasculaire](#)).

Les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les maladies transmises sexuellement (MTS), y compris le VIH/SIDA. Pour obtenir une protection contre les MTS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou polyuréthane **CONJOINTEMENT AVEC** la prise d'un contraceptif oral.

L'emploi de QUATERNA est associé à une exposition hormonale annuelle accrue par rapport aux contraceptifs oraux mensuels classiques ayant une teneur similaire en œstrogènes et en progestatifs de synthèse (9 semaines additionnelles d'exposition combinée œstrogènes / progestatifs et 4 semaines additionnelles d'exposition œstrogènes non compensée par année). Bien que cette exposition accrue puisse entraîner un risque additionnel d'affections thrombotiques et thromboemboliques, les essais sur comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol menés jusqu'ici n'ont pas permis d'établir ce risque, ni de l'exclure.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Ce produit (comme tous les contraceptifs oraux) est destiné à la prévention de la grossesse. Les contraceptifs oraux n'offrent aucune protection contre la transmission du VIH (sida) ni d'aucune autre maladie transmise sexuellement telle que l'infection à chlamydia, l'herpès génital, les condylomes acuminés, la gonorrhée, l'hépatite B et la syphilis.

On doit dire à la patiente d'utiliser une méthode contraceptive additionnelle non hormonale pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés. Cependant, si la patiente a eu une relation sexuelle, il faut envisager la possibilité que l'ovulation ou la conception puissent avoir eu lieu avant l'amorce du traitement.

Afin d'éviter d'endommager le produit, il ne faut pas sortir les comprimés de leur plaquette alvéolée protectrice. Le distributeur en plastique doit être conservé dans son enveloppe métallique jusqu'à ce qu'il soit délivré à la patiente.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

La posologie de QUATERNA est de 1 comprimé bleu-vert pâle (lévonorgestrel/éthinyloestradiol) par jour pendant 84 jours consécutifs suivis de 1 comprimé jaune (éthinyloestradiol) par jour pendant 7 jours consécutifs ; la patiente doit donc s'attendre d'avoir quatre périodes de menstruations par année. Afin d'assurer une efficacité contraceptive maximale, il faut prendre QUATERNA exactement comme indiqué et dans un intervalle n'excédant pas 24 heures. Idéalement, les comprimés devraient être pris à la même heure, chaque jour de traitement actif.

Au premier cycle de traitement, la patiente doit commencer à prendre QUATERNA le premier dimanche suivant le début de ses menstruations. Si les menstruations débutent un dimanche, le premier comprimé bleu-vert pâle (lévonorgestrel/éthinyloestradiol) doit être pris cette même journée. La patiente doit prendre un comprimé bleu-vert pâle (lévonorgestrel/éthinyloestradiol) par jour durant 84 jours consécutifs, puis un comprimé jaune (éthinyloestradiol) par jour pendant 7 jours. Un saignement de retrait devrait survenir au cours des 7 jours suivant la fin de la prise des comprimés actifs bleu-vert pâle.

Au cours du premier cycle, la fiabilité contraceptive de QUATERNA n'est pas assurée tant que le traitement n'a pas été poursuivi pendant 7 jours consécutifs, à raison d'un comprimé bleu-vert pâle par jour et une méthode contraceptive complémentaire non hormonale (telle que des condoms ou un spermicide) doit être utilisée au cours de cette même période de 7 jours. Il faut envisager la possibilité d'une ovulation et d'une conception antérieure à l'amorce du traitement médicamenteux.

Au cycle suivant et à tous les cycles de 91 jours subséquents, la patiente commence à prendre les comprimés sans interruption le même jour que celui où elle a commencé son premier cycle, soit le dimanche. La patiente doit suivre le même schéma thérapeutique : prise de comprimés bleu-vert pâle (lévonorgestrel/éthinyloestradiol) pendant 84 jours, puis de comprimés jaunes (éthinyloestradiol) durant 7 jours.

Dans l'éventualité où, à quelque cycle que ce soit, la patiente commence à prendre ses comprimés plus tard que le jour prévu, ses relations sexuelles doivent être protégées ; elle doit donc utiliser une méthode contraceptive complémentaire non hormonale et ce, jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé bleu-vert pâle par jour pendant 7 jours consécutifs.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

4.4 Administration

Aucune utilisation d'un contraceptif hormonal pendant le cycle précédent : Il faut commencer à prendre le comprimé le premier dimanche après le début des menstruations. Voir ci-dessus.

Transfert d'un autre contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné (COC), d'un anneau vaginal ou d'un timbre transdermique) : La patiente doit commencer à prendre QUATERNA le jour où elle commencerait normalement sa prochaine boîte de contraceptif oral combiné. Si la patiente utilisait un anneau vaginal ou un timbre transdermique, elle devrait commencer à utiliser QUATERNA idéalement le jour du retrait, mais au plus tard au moment prévu de la prochaine installation.

Transfert d'une méthode avec progestatif seulement (mini pilule, injection) : La patiente peut remplacer la mini pilule par QUATERNA à toute journée du cycle. La patiente qui utilise une injection de progestatif doit commencer à prendre QUATERNA le jour où elle devait prendre la prochaine injection. Dans tous les cas, il faut dire à la patiente d'utiliser une autre méthode contraceptive (barrière) pendant les 7 premiers jours de la prise de QUATERNA.

À la suite d'un avortement au premier trimestre : La patiente peut commencer à prendre QUATERNA immédiatement. Elle n'a pas à utiliser une autre méthode contraceptive.

À la suite d'un accouchement ou d'un avortement : La prise de QUATERNA peut commencer immédiatement après un avortement au cours du premier trimestre ; si la patiente commence le traitement immédiatement, aucune mesure contraceptive additionnelle ne sera nécessaire. Il faut aviser les patientes de commencer à prendre QUATERNA le jour 21 à 28 après l'accouchement ou l'avortement au deuxième trimestre, après avoir consulté leur professionnel de la santé. Si la patiente commence le traitement plus tard, il faut dire à la patiente d'utiliser une autre méthode contraceptive (barrière) pendant les 7 premiers jours de la prise de QUATERNA. Cependant, si la patiente a eu une relation sexuelle, il faut exclure la possibilité d'une grossesse avant le début de l'utilisation, ou encore, il faut dire à la patiente d'attendre sa prochaine période menstruelle avant de commencer à prendre QUATERNA. Si les comprimés

sont administrés pendant la période post-partum, il faut tenir compte du risque accru de troubles thromboemboliques associés à la période post-partum.

Chez la femme qui n'allait pas, le traitement contraceptif par QUATERNA ne doit pas être amorcé moins de 28 jours après l'accouchement en raison d'un risque accru de thromboembolie. Il faut tenir compte du risque accru de troubles thromboemboliques associés à la période post-partum lorsque des comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et des comprimés d'éthinylestradiol sont administrés au cours de cette période (voir également [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Saignements légers ou métrorragies : Si des microrragies ou des métrorragies surviennent pendant la prise de QUATERNA, il faut dire à la patiente de continuer à prendre les QUATERNA selon les directives et le schéma posologique indiqué ci-dessus. Il faut lui dire que ce type de saignements est habituellement passager et peu important. Par contre, si le saignement est persistant ou prolongé, la patiente doit consulter son professionnel de la santé.

En l'absence de saignements de retrait : L'utilisation appropriée des contraceptifs peut se traduire par un taux d'échec moindre. La possibilité d'une grossesse doit être envisagée lorsqu'aucun saignement de retrait ne se produit lors de la prise des comprimés jaunes (éthinylestradiol). En l'absence de règles, il convient de prendre les mesures adéquates afin d'éliminer le diagnostic de grossesse. Si une grossesse est confirmée, il faut cesser la prise de QUATERNA.

Conseils en cas de vomissements : Si des vomissements surviennent 3 à 4 heures après la prise d'un comprimé, l'absorption pourrait ne pas être complète. Dans cette situation, les conseils qui entourent la gestion d'une dose oubliée s'appliquent.

4.5 Dose oubliée

Des instructions détaillées destinées à la patiente au sujet des doses oubliées sont présentées dans la section « [Dose oubliée](#) » de la Partie III de la monographie.

Si la patiente oublie de prendre un comprimé bleu-vert pâle, elle doit prendre le comprimé oublié dès que possible, ce qui signifie qu'elle pourrait prendre deux comprimés la même journée. Si la patiente oublie de prendre deux comprimés bleu-vert, elle doit prendre deux comprimés le jour où elle se rend compte de son oubli, puis deux comprimés le jour suivant. Si la patiente oublie de prendre trois comprimés ou plus, elle doit prendre les prochains comprimés selon la posologie habituelle, c'est-à-dire un comprimé bleu-vert pâle par jour. Chaque fois que la patiente oublie deux comprimés bleu-vert pâle ou plus, elle doit utiliser une méthode contraceptive additionnelle non hormonale jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé bleu-vert par jour pendant 7 jours consécutifs. La patiente qui oublie de prendre un comprimé jaune (éthinylestradiol) ou plus est quand même protégée contre la grossesse, pourvu qu'elle recommence à prendre les comprimés bleu-vert pâle le jour désigné. La possibilité que survienne une ovulation augmente en fonction de chacun des jours où la prise supposée d'un

comprimé bleu-vert pâle est oubliée. Le risque de grossesse augmente en fonction de chacun des comprimés bleu-vert pâle oubliés.

5 SURDOSAGE

Aucun effet nocif grave n'a été signalé à la suite de l'ingestion accidentelle de fortes doses de contraceptifs oraux par de jeunes enfants. Au nombre des symptômes d'un surdosage aux contraceptifs oraux combinés (COC) chez les adultes et les enfants, on compte la nausée, les vomissements, une sensibilité des seins, des étourdissements, des douleurs abdominales, une somnolence ou de la fatigue et la possibilité de saignements de retrait chez les femmes. Il n'existe aucun antidote en cas de surdosage ; un traitement symptomatique devrait alors être administré, au besoin. Des tests de fonction hépatique doivent être menés, surtout des tests des niveaux de transaminase, 2 à 3 semaines après la consommation.

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 - Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / Teneurs/Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés lévonorgestrel à 0,15 mg et d'éthinylestradiol à 0,03 mg et comprimés d'éthinylestradiol à 0,01 mg	Comprimés de lévonorgestrel à 0,15 mg et d'éthinylestradiol à 0,03 mg : lactose monohydrate, polacriline-potassium, jaune D&C n° 10, bleu AD&C n° 1, laque d'aluminium jaune AD&C n° 6, stéarate de magnésium. Comprimés d'éthinylestradiol à 0,01 mg : lactose anhydre et monohydraté, cellulose microcristalline, polacriline-potassium, laque d'aluminium jaune AD&C n° 10, laque d'aluminium jaune AD&C n° 6/jaune soleil F.C.F, povidone, d-alpha-tocophérol, stéarate de magnésium et alcool isopropylique (traces).

Les comprimés QUATERNA^{MC} (combinaison de lévonorgestrel 0,15 mg et d'éthinylestradiol 0,03 mg et comprimés d'éthinylestradiol 0,01 mg) se présentent en boîtiers de comprimés pour cycle prolongé. Au total, le distributeur contient 91 comprimés, dont 84 sont des comprimés

actifs bleu-vert pâle (contenant chacun 0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol chacun), et 7 sont des comprimés jaunes (contenant chacun 0,01 mg d'éthinylestradiol). Les comprimés bleu-vert pâle sont ronds, pelliculés, biconvexes et insécables, et portent le chiffre **417** sur une face et rien sur l'autre. Les comprimés jaunes sont ronds, biconvexes et insécables, et portent le chiffre **419** sur une face et rien sur l'autre.

Le distributeur de comprimés consiste en un boîtier de plastique à trois volets dans lesquels sont insérées des plaquettes alvéolées. Chaque volet comporte 28 ou 35 trous permettant de faire sortir les comprimés en les pressant de sorte qu'ils percent le papier d'aluminium de la plaquette. Les deux premières plaquettes alvéolées contiennent 28 comprimés actifs de couleur bleu-vert pâle. La troisième plaquette contient 28 comprimés actifs de couleur bleu-vert pâle, suivis de 7 comprimés actifs de couleur jaune, pour un total de 35 comprimés. Le boîtier est emballé dans une pochette d'aluminium.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Cesser le traitement dès le premier signe de l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

A. Troubles thromboemboliques et cardiovasculaires tels que thrombophlébite, embolie pulmonaire, troubles vasculaires cérébraux, ischémie myocardique, thrombose mésentérique et thrombose rétinienne.

B. États prédisposant à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire (p. ex. immobilisation après un accident ou alitement prolongé en raison d'une maladie). Le recours à d'autres méthodes contraceptives non hormonales devrait être envisagé en attendant le retour à une activité normale. Pour l'utilisation des contraceptifs oraux lorsqu'une intervention chirurgicale est envisagée, voir [7 MISES EN GARDE ETPRÉCAUTIONS, Considérations péri-opératoires](#), ci-dessous.

C. Anomalies de la vue – perte partielle ou complète

D. Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques

E. Céphalées intenses d'étiologie inconnue ou aggravation de migraines préexistantes

F. Augmentation des crises épileptiques

Le contraceptif oral QUATERNA

QUATERNA est administré selon un cycle de 91 jours (84 jours de comprimés actifs dosés à 0,15 mg de lévonorgestrel et à 0,03 mg d'éthinylestradiol, suivis de 7 jours de comprimés placebo à

0,01 mg d'éthinylestradiol). La possibilité d'une grossesse doit être éliminée en cas de saignements ou de microrragies imprévus, d'aménorrhée ou d'absence de saignements de retrait, ou de signes et de symptômes de grossesse.

Les renseignements suivants proviennent d'essais menés sur des contraceptifs oraux combinés (COC). L'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné est associée à un risque accru de divers troubles graves, notamment d'infarctus du myocarde, de thromboembolie, d'accident vasculaire cérébral, de néoplasie hépatique et de maladie de la vésicule biliaire, même si le risque de morbidité grave et de mortalité est faible chez les femmes en bonne santé qui ne présentent pas de facteurs de risque sous-jacents. Le risque de morbidité et de mortalité augmente considérablement en présence d'autres facteurs de risque comme l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité et le diabète.

Au nombre des autres troubles médicaux associés à des effets indésirables circulatoires, on note le lupus érythémateux systémique, le syndrome hémolytique urémique, les maladies intestinales inflammatoires chroniques (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse), l'anémie falciforme, les maladies cardiaques valvulaires et la fibrillation atriale.

On a signalé l'apparition ou la détérioration des troubles suivants aussi bien lors d'une grossesse que lors de l'utilisation des COC, bien qu'une association directe avec les COC n'ait pas été fermement établie : porphyrie, lupus érythémateux systémique, syndrome hémolytique urémique, chorée de Sydenham, herpès gestationis, et perte d'audition liée à l'otosclérose.

L'information de la section suivante provient principalement d'essais menés auprès de femmes qui prenaient des contraceptifs oraux combinés ayant une teneur plus élevée en œstrogène et en progestatif que les contraceptifs oraux qui sont couramment utilisés de nos jours. L'effet à long terme des contraceptifs hormonaux combinés à prise orale contenant de plus faibles doses d'œstrogène et de progestatif reste à déterminer.

Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer du sein

Le vieillissement et des antécédents familiaux marqués sont les facteurs de risque les plus importants associés à l'apparition du cancer du sein. Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme tardive. Les femmes susceptibles de présenter un risque accru de cancer du sein avant la ménopause sont les utilisatrices à long terme de contraceptifs oraux (plus de huit ans) et celles qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'emploi d'un contraceptif oral peut accélérer la progression d'un cancer du sein existant, mais non encore diagnostiqué. Comme l'augmentation potentielle du risque liée à la prise d'un contraceptif oral reste faible, il n'y a aucune raison à l'heure actuelle de modifier les habitudes de prescription.

Il faut montrer aux femmes qui prennent des contraceptifs oraux comment pratiquer l'auto-examen des seins. Il faut leur dire de prévenir leur professionnel de la santé dès qu'elles

remarquent la présence d'une masse. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé, car s'il y avait apparition d'un cancer du sein, la prise de médicaments contenant des œstrogènes pourrait causer une progression rapide du cancer.

Cancer du col de l'utérus

Le facteur de risque le plus important pour le cancer du col de l'utérus est une infection persistante par le virus du papillome humain (VPH). Certaines études épidémiologiques portent à croire que l'utilisation à long-terme d'un COC a été associée à une augmentation de ce risque, mais on continue de débattre la mesure dans laquelle ce phénomène est attribuable à des facteurs combinés, comme le dépistage et les comportements sexuels, dont l'utilisation d'une barrière contraceptive.

Cancers hépatocellulaires

L'utilisation d'un contraceptif oral peut être associée à l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire. Le risque semble augmenter en fonction de la durée d'utilisation du contraceptif oral. Toutefois, le risque attribuable (incidence excédentaire) de cancer du foie chez les utilisatrices de contraceptifs oraux est extrêmement faible.

Voir également [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Fonction cardiovasculaire

Voir également [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités, Hématologie](#).

L'emploi de comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et de comprimés d'éthinylestradiol est associé à une exposition hormonale annuelle accrue par rapport aux contraceptifs oraux mensuels classiques ayant une teneur similaire en œstrogènes et en progestatifs de synthèse (9 semaines additionnelles d'exposition combinée œstrogènes/progestatifs et 4 semaines additionnelles d'exposition œstrogènes non compensée par année). Bien que cette exposition accrue puisse entraîner un risque additionnel d'affections thrombotiques et thromboemboliques, les essais sur les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol menés jusqu'ici n'ont pas permis d'établir ce risque, ni de l'exclure. Le bilan de coagulation n'a pas été évalué lors de la prise de comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et de comprimés d'éthinylestradiol.

On a répertorié un cas de thromboembolie veineuse chez une femme atteinte d'une mutation Leiden du facteur V et un cas d'infarctus du myocarde autre que les infarctus de l'onde Q secondaire à un spasme coronaire chez une autre femme traitée avec les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol dans des études cliniques. Après la commercialisation du médicament, des cas d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire ont été signalés

chez des utilisatrices de comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol.

Il est recommandé au médecin prescripteur d'évaluer soigneusement le risque initial et cumulatif de thromboembolie de la patiente et de discuter de ce risque avec la patiente avant de prescrire QUATERNA.

Facteurs prédisposant à la coronaropathie

Le tabagisme augmente le risque de réactions cardiovasculaires graves et de mortalité. Les contraceptifs oraux augmentent ce risque, en particulier avec la progression de l'âge. Il existe des données convaincantes pour limiter à 35 ans l'âge d'utilisation des contraceptifs oraux chez les fumeuses.

Les autres facteurs qui exposent d'une manière indépendante les femmes à un risque élevé de maladie cardiovasculaire sont notamment le diabète, l'hypertension, les anomalies du bilan lipidique ou des antécédents familiaux de ces troubles. Cependant, on ignore si la prise de contraceptifs oraux accentue ce risque chez les femmes atteintes de ces troubles.

Chez les non-fumeuses de tout âge à faible risque de maladie cardiovasculaire, les bienfaits de la contraception orale l'emportent sur les risques cardiovasculaires possibles associés aux préparations à faible teneur hormonale. Par conséquent, ces femmes peuvent prendre des contraceptifs oraux jusqu'à la ménopause.

Thromboembolie

Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#).

Hypertension

Les femmes qui présentent une hypertension essentielle bien maîtrisée peuvent prendre des contraceptifs hormonaux, mais seulement si elles font l'objet d'une étroite surveillance. Toute élévation importante de la tension artérielle associée à la prise du médicament chez une femme préalablement normo tendue ou hypertendue commande l'arrêt du traitement.

Système endocrinien et métabolisme

Diabète

Les contraceptifs oraux actuels à faible dose ont un effet minimal sur le métabolisme des glucides. Les diabétiques ou les femmes ayant des antécédents familiaux de diabète doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin que toute détérioration du métabolisme des glucides puisse être décelée. Les femmes prédisposées au diabète peuvent utiliser un contraceptif oral si elles font l'objet d'une étroite surveillance. Les jeunes diabétiques, dont la maladie est récente et bien contrôlée, et qui ne présentent pas d'hypertension ni de manifestations d'atteinte vasculaire, comme des modifications du fond de l'œil, doivent faire l'objet d'une surveillance plus fréquente pendant l'emploi d'un contraceptif oral.

Effets sur les lipides et autres effets métaboliques

Un faible pourcentage de femmes présentera une modification indésirable des taux de lipides lors de l'emploi de contraceptifs oraux. Les femmes présentant une dyslipidémie non maîtrisée devraient utiliser d'autres moyens de contraception (voir également la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Des taux élevés de triglycérides plasmatiques pourraient entraîner une pancréatite ou d'autres complications.

Appareil digestif

Des études épidémiologiques publiées indiquent une association possible entre l'emploi des COC et le développement de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse, quoique cela n'ait pas été établi avec certitude.

Appareil génito-urinaire

Saignements vaginaux et saignements irréguliers

Au cours d'une étude clinique portant sur les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol, les saignements inter menstruels et la ménorragie étaient les effets indésirables les plus souvent associés au traitement qui ont mené à un arrêt prématuré de l'étude ; en effet, 2,98 % des patientes traitées au moyen des comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et des comprimés d'éthinylestradiol ont mis fin à leur participation en raison de saignements inter menstruels et 2,78 % des patientes ont cessé le traitement en raison de ménorragie. Voir également [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#).

La présence de saignements vaginaux irréguliers persistants commande une investigation afin que l'on puisse exclure toute maladie sous-jacente.

Léiomyomes

Les femmes ayant des léiomyomes doivent être surveillées attentivement. Une augmentation soudaine du volume des léiomyomes, de la douleur ou de la sensibilité au toucher nécessite l'arrêt du traitement.

Hématologie

Des études épidémiologiques ont permis d'établir que l'incidence de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les utilisatrices de contraceptifs oraux à faible dose d'œstrogène (< 50 mcg d'éthinylestradiol) se situe entre 20 et 40 cas par 100 000 années-femmes, quoique cette estimation du risque varie en fonction du progestatif. Cette incidence se compare à 5 à 10 cas par 100 000 années-femmes chez les non-utilisatrices.

L'utilisation de tout contraceptif oral combiné comporte un risque accru de TEV par rapport à la non-utilisation d'une telle méthode contraceptive. Le risque excédentaire de TEV est maximal durant la première année d'emploi d'un contraceptif oral combiné. Le risque accru de TEV

associé à la prise d'un contraceptif oral combiné est inférieur au risque de TEV associé à la grossesse, qui est évalué à 60 cas par 100 000 grossesses. La TEV est fatale dans 1 à 2 % des cas.

Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse

De manière générale, les facteurs de risque généralement reconnus pour la thromboembolie veineuse comprennent, sans s'y limiter, des antécédents personnels et familiaux (la survenue d'une TEV chez un proche direct à un âge relativement jeune peut indiquer une prédisposition génétique), une obésité marquée (indice de masse corporelle > 30 kg/m²) et un lupus érythémateux disséminé. Le risque de TEV augmente également avec l'âge et le tabagisme. Le risque de TEV peut être accru temporairement par une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure ou un traumatisme. En outre, les patientes présentant des veines varices et un plâtre à la jambe doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Si l'on soupçonne une prédisposition héréditaire ou acquise à la TEV chez une femme, on doit lui recommander de consulter un spécialiste avant de décider de prendre un COC quelconque.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Ictère

On ne doit prescrire des contraceptifs oraux qu'avec grande prudence aux patientes ayant déjà présenté un ictère et suivre celles-ci de près. Une cholestase liée aux contraceptifs oraux a été documentée chez des femmes ayant des antécédents de cholestase gravidique. Chez des femmes ayant des antécédents de cholestase, cette affection peut réapparaître lors d'une utilisation subséquente de contraceptifs hormonaux.

L'apparition d'un prurit généralisé intense ou d'un ictère commande l'interruption du traitement jusqu'à ce que le problème soit résolu.

Si l'ictère se révèle de type cholostatique, la patiente ne doit pas reprendre la prise de contraceptifs oraux. Les patientes qui prennent un contraceptif oral peuvent présenter une altération de la composition de la bile. On a également observé chez ces patientes une augmentation de l'incidence des calculs biliaires.

Nodules hépatiques

Des nodules hépatiques (adénome et hyperplasie nodulaire focale) ont été signalés, surtout chez les utilisatrices à long terme d'un contraceptif oral. Bien qu'extrêmement rares, ces nodules ont déjà causé des hémorragies intra-abdominales fatales, et il s'agit d'un facteur à prendre en considération en présence d'une masse ou d'une douleur aiguë à l'abdomen, ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

Risque de hausse de l'ALT en cas de traitement concomitant de l'hépatite C

En raison du risque de hausse de l'ALT, la prise de QUATERNA doit être interrompue avant le début d'un traitement de l'hépatite C par les associations glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les patientes peuvent recommencer à utiliser QUATERNA environ deux semaines après la fin du traitement d'association contre l'hépatite C.

Maladie de la vésicule biliaire

Les utilisatrices de contraceptifs oraux courent un risque plus élevé de présenter une affection de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après quatre ou cinq ans d'utilisation.

Système immunitaire

Œdème de Quincke

Les œstrogènes d'origine exogène peuvent provoquer ou exacerber les symptômes d'œdème de Quincke, plus particulièrement chez les femmes souffrant d'un œdème de Quincke héréditaire ou acquis.

Chloasma

La prise de contraceptifs oraux combinés, dont QUATERNA, peut donner lieu à un chloasma, en particulier chez les femmes qui ont des antécédents de masque de grossesse. Les femmes chez qui le chloasma a tendance à se manifester devraient éviter l'exposition au soleil ou aux rayons ultraviolets durant la prise de QUATERNA.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Examen physique et suivi

Avant de prescrire tout contraceptif oral, il faut effectuer une anamnèse et un examen médical complets, y compris une lecture de la tension artérielle et des notes exhaustives sur les antécédents familiaux. De plus, les perturbations au système de coagulation doivent être éliminées si un membre de la famille a souffert d'une maladie thromboembolique (comme une thrombose veineuse profonde, un AVC ou un infarctus du myocarde) à un jeune âge. Les seins, le foie, les membres et les organes de la cavité pelvienne doivent également être examinés. Un frottis de Papanicolaou (PAP) doit être réalisé chez la femme sexuellement active.

Le premier examen de suivi doit avoir lieu après trois mois d'utilisation du contraceptif hormonal. Par la suite, un examen doit être effectué au moins une fois par année, ou plus fréquemment si indiqué. Les femmes ayant d'importants antécédents familiaux de cancer du sein ou présentant des nodules mammaires doivent être suivies de près. Chaque visite annuelle devrait comporter les mêmes vérifications et examens effectués au moment de l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations du Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique.

Neurologie

Migraines et céphalées

L'apparition ou l'exacerbation de migraines ou la survenue de céphalées inhabituelles, récurrentes, persistantes ou intenses, commandent l'interruption du traitement et l'investigation des causes. Les femmes atteintes de migraines qui prennent un contraceptif oral combiné peuvent présenter un risque accru d'accident vasculaire cérébral (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Épilepsie et convulsions

Les patientes atteintes d'épilepsie ou d'autres troubles convulsionnels traitées avec des anticonvulsivants doivent être surveillées étroitement quand elles prennent des contraceptifs hormonaux. Chez certaines patientes traitées au moyen d'anticonvulsivants, une méthode contraceptive autre que les contraceptifs hormonaux pourrait être recommandée (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Si une femme a des crises nouvelles ou exacerbées pendant qu'elle prend QUATERNA, il faut réévaluer l'utilisation de QUATERNA.

Ophtalmologie

Les femmes enceintes ou qui utilisent des contraceptifs oraux peuvent présenter un œdème de la cornée, ce qui peut entraîner des troubles de la vue et modifier la tolérance à l'égard des lentilles cornéennes, surtout si ces dernières sont de type rigide. Les lentilles souples ne posent habituellement pas de problème. En présence de troubles oculaires ou d'une tolérance réduite à l'égard des lentilles, on peut conseiller l'interruption temporaire ou permanente du port des lentilles cornéennes.

Considérations péri-opératoires

La prise d'un contraceptif oral augmente le risque de complications thromboemboliques après une chirurgie majeure. Si cela est possible, il est préférable d'interrompre l'utilisation des contraceptifs oraux et de leur substituer une autre méthode contraceptive au moins un mois avant une intervention chirurgicale **MAJEURE** non urgente. À la suite d'une intervention chirurgicale, la patiente doit attendre d'avoir eu ses menstruations une fois après avoir obtenu son congé de l'hôpital avant de reprendre le traitement.

Psychiatrique

Troubles affectifs / Dépression

Les patientes ayant des antécédents de troubles affectifs, surtout de dépression, peuvent être plus sujettes aux récives lorsqu'elles prennent un contraceptif oral. En cas de récive grave, il convient de cesser l'emploi de QUATERNA et d'essayer un autre moyen de contraception, ce qui pourrait par ailleurs aider à déterminer s'il existe un lien de causalité. Les femmes souffrant d'un syndrome prémenstruel (SPM) peuvent répondre différemment à la prise d'un contraceptif oral, leurs symptômes pouvant aussi bien s'atténuer que s'aggraver.

Fonction rénale

Rétention liquidienne

Les contraceptifs hormonaux peuvent causer une certaine rétention hydrique. On doit les prescrire avec prudence et suivre de près les patientes présentant des affections susceptibles d'être aggravées par la rétention hydrique.

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes

Retour à la fertilité

Après l'arrêt du traitement au moyen d'un contraceptif oral, la femme devrait attendre d'avoir eu ses menstruations normales au moins une fois avant de chercher à devenir enceinte pour que la date de la conception puisse être établie. Dans l'intervalle, elle doit utiliser une autre méthode de contraception.

Aménorrhée

Les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol sont administrés selon un cycle de 91 jours (84 jours de comprimés actifs dosés à 0,15 mg de lévonorgestrel et à 0,03 mg d'éthinylestradiol suivis de 7 jours de comprimés placebo à 0,01 mg d'éthinylestradiol). En cas de saignements ou de microrragies imprévus, d'absence de saignements de retrait ou d'aménorrhée, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.

Les femmes ayant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou d'irrégularité menstruelle peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après l'arrêt du traitement par une association œstroprogestative.

Une aménorrhée, surtout si elle s'accompagne d'une sécrétion mammaire, qui persiste pendant six mois ou plus après l'arrêt du traitement, nécessite un examen attentif de la fonction hypothalamo-hypophysaire.

Efficacité réduite

L'efficacité des COC peut être réduite si la patiente omet de prendre un ou des comprimé(s), en présence de perturbations gastro-intestinales ou de la prise concomitante d'un médicament (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Si une grossesse est confirmée, il faut cesser la prise du contraceptif oral. La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptif oral. Toutefois, s'il y a conception accidentelle au cours de l'utilisation de contraceptifs oraux, aucune donnée concluante n'indique que l'œstrogène et le progestatif contenu dans le contraceptif nuiront au fœtus.

7.1.2 Allaitement

Chez la femme qui allaite, l'utilisation de contraceptifs hormonaux entraîne l'excrétion de constituants hormonaux dans le lait maternel, ce qui peut en réduire la quantité et la qualité. Des études publiées ont indiqué que pendant la lactation, 0,1 % de la dose maternelle quotidienne de lévonorgestrel et 0,02 % de la dose maternelle quotidienne d'éthinylestradiol peut être transféré au nouveau-né par le lait maternel. Quelques effets indésirables ont été signalés chez l'enfant, y compris l'ictère et l'augmentation du volume mammaire. Pour la femme qui allaite, il est conseillé de ne pas utiliser de contraceptifs oraux combinés, mais plutôt d'autres formes de contraception jusqu'à ce qu'elle ait complètement sevré son enfant. Aucune étude officielle sur les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol et les femmes qui allaitent n'a été menée.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les femmes de moins de 18 ans.

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

7.1.4 Personnes âgées

QUATERNA n'est pas indiqué après la ménopause.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'utilisation d'un contraceptif oral a été liée à une augmentation du risque en ce qui a trait aux effets indésirables graves suivants :

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

Les effets indésirables habituellement les plus fréquents chez les patientes prenant un contraceptif oral sont les nausées et vomissements qui se sont manifestés chez environ 10 % ou moins des patientes au cours du premier cycle.

Les effets indésirables suivants sont en général beaucoup moins fréquents, et même rares :

Troubles hématopoïétiques et lymphatiques : syndrome hémolytique et urémique.

Troubles otiques et labyrinthiques : perturbations auditives.

Troubles oculaires : cataractes, changement de la courbure de la cornée (accentuation), intolérance aux lentilles cornéennes, thrombose rétinienne.

Troubles digestifs : douleurs abdominales, diarrhée, symptômes gastro-intestinaux (p. ex. crampes abdominales et ballonnements), pancréatite.

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : œdème.

Troubles hépatobiliaires : ictère cholestatique.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité.

Infections et infestations : rhinite, vaginite, candidose vaginale.

Examens : variation du poids corporel (augmentation ou diminution), diminution de la tolérance aux glucides.

Troubles métaboliques et nutritionnels : modifications de l'appétit, porphyrie.

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) : augmentation de la taille d'un léiomyome utérin.

Troubles du système nerveux : chorée, étourdissements, céphalée, migraine, névrite optique.

Troubles psychiatriques : modification de la libido, dépression mentale, nervosité.

Troubles rénaux et urinaires : symptômes évocateurs d'une cystite, atteinte de la fonction rénale.

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires : aménorrhée pendant et après le traitement, métrorragie, changements touchant les seins (sensibilité, augmentation de volume, sécrétions), changement au flux menstruel, dysménorrhée, hyperplasie endocervicale, syndrome de type prémenstruel, diminution possible de la quantité de lait maternel, lorsque le traitement est commencé immédiatement après l'accouchement, microrragies, infertilité

temporaire après l'arrêt du traitement, pertes vaginales.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : chloasma ou mélasme pouvant persister, érythème polymorphe, érythème noueux, éruptions hémorragiques, hirsutisme, alopecie, éruptions cutanées (y compris une éruption allergique), urticaire.

Troubles vasculaires : Phénomène de Raynaud.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Les données d'innocuité sur les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol [cohorte d'analyses en intention de traiter], portaient sur 4 035 cycles de 91 jours (13 293 cycles de 28 jours) des études PSE-301, PSE-302 et PSE-304 combinées. La cohorte d'analyse en intention de traiter comprenait des patientes qui avaient complété au moins un cycle de traitement.

L'étude pivot PSE-301 était un essai clinique de phase III, randomisé et multicentrique visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité des comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et des comprimés d'éthinylestradiol ainsi que d'un autre régime posologique qui comprenait un contraceptif oral de 91 jours pendant un an (quatre cycles de 91 jours). Ce régime posologique expérimental de 91 jours était identique aux comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol, sauf que la dose unique d'éthinylestradiol administrée pendant les sept derniers jours de chaque cycle de 91 jours était plus élevée (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Ce régime expérimental à dose plus élevée et son usage ne sont pas approuvés au Canada.

L'étude de soutien PSE-302 était un essai clinique de phase III, randomisé et multicentrique servant à évaluer l'efficacité et l'innocuité des comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et des comprimés d'éthinylestradiol, un schéma posologique expérimental de 91 jours. La durée de l'étude PSE-302 était d'un an (quatre cycles de 91 jours). Dans l'étude PSE-302, les données d'innocuité d'un contraceptif oral de 28 jours contenant une teneur similaire de lévonorgestrel (0,15 mg) et d'éthinylestradiol (0,03 mg) mais pris selon un schéma mensuel traditionnel (lévonorgestrel/éthinylestradiol pendant 21 jours suivi d'un placebo pendant 7 jours) ne couvrent qu'une période d'un an.

L'étude PSE-304 était une étude d'innocuité de prolongation où les sujets ayant terminé les études PSE-301 ou 302 et ayant eu une exposition d'un an à l'un des régimes posologiques de

ces études étaient admissibles à recevoir les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol (ou le régime expérimental à dose plus élevé de 91 jours) sur une période allant jusqu'à trois années additionnelles. Pendant l'étude PSE-304, toutes les patientes qui ont au départ reçu le régime expérimental de 91 jours ont par la suite reçu les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol. Malgré ce changement, tous les sujets ont été analysés dans le groupe où ils avaient été affectés à l'origine.

Le Tableau 2 montre les effets indésirables signalés par au moins deux pour cent ou plus des patientes de l'étude pivot PSE-301.

Tableau 2 : Effets indésirables survenus pendant le traitement signalés à une fréquence de $\geq 2\%$ des sujets de l'étude PSE-301

Classe de système d'organes/ Termes privilégiés MedDRA	Étude pivot PSE-301		Étude de soutien PSE-302			
	Comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol (N=1006)		Comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol (N=95)		Régime 21/7 ^a (N=93)	
	N	%	N	%	N	%
Troubles gastro-intestinaux						
Nausée	45	4,47	3	3,16	7	7,53
Distension abdominale	25	2,49	2	2,11	2	2,15
Troubles généraux et affections liées au site d'administration						
Fatigue	29	2,88	0	0,00	1	1,08
Infections et infestations						
Rhinopharyngite	72	7,16	8	8,42	12	12,90
Sinusite (sap)	65	6,46	7	7,37	3	3,23
Infection des voies respiratoires supérieures (sap)	49	4,87	4	4,21	1	1,08
Infection urinaire (sap)	45	4,47	4	4,21	7	7,53
Pharyngite streptococcique	31	3,08	5	5,26	2	2,15
Infections fongiques (sap)	26	2,58	1	1,05	4	4,30
Bronchite (sap)	25	2,49	3	3,16	1	1,08
Examens						
Gain pondéral	53	5,27	0	0,00	1	1,08
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs						
Douleurs lombaires	21	2,09	1	1,05	2	2,15
Troubles du système nerveux						
Mal de tête (sap)	39	3,88	3	3,16	3	3,23
Troubles psychiatriques						

Classe de système d'organes/ Termes privilégiés MedDRA	Étude pivot PSE-301		Étude de soutien PSE-302			
	Comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol (N=1006)		Comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol (N=95)		Régime 21/7 ^a (N=93)	
	N	%	N	%	N	%
Sautes d'humeur	35	3,48	2	2,11	2	2,15
Dépression	30	2,98	4	4,21	1	1,08
Troubles du système reproducteur et des seins						
Saignements inter menstruels	116	11,53	10	10,53	2	2,15
Ménorragie	58	5,77	4	4,21	2	2,15
Dysménorrhée	36	3,58	2	2,11	4	4,30
Sensibilité des seins	29	2,88	1	1,05	1	1,08
Effets sur la peau et sous-cutanés / Troubles tissulaires						
Acné (sap)	52	5,17	8	8,42	1	1,08

^a LNG 0,150 mg/EE 0,03 mg pendant 21 jours, suivis d'un placebo pendant 7 jours

Les effets indésirables liés au traitement étaient semblables à ceux associés à l'administration du régime expérimental à dose plus élevée de 91 jours.

Les effets indésirables liés au traitement ayant été signalés le plus souvent dans l'étude PSE-302 (prolongation de 3 ans) étaient similaires à ceux observés dans l'étude PSE-301 (traitement de 1 an).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables peu fréquents (≥ 1 % à < 2 %) observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le groupe de traitement des comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et des comprimés d'éthinylestradiol à une fréquence de ≥ 1% to < 2% dans les études PSE-301:

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, vomissements, douleur abdominale, inconfort dentaire, dyspepsie.

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : hypersensibilité.

Infections et infestations : vaginose fongique, influenza, vaginite bactérienne, gastro-entérite virale.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : arthralgie, enflure périphérique.

Troubles du système nerveux : migraine, aggravation des maux de tête, étourdissements.

Troubles psychiatriques : baisse de libido, anxiété, irritabilité.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pharyngite, congestion sinusale.

Effets indésirables peu fréquents (< 1 %) observés au cours des essais cliniques

Troubles hématopoïétiques et lymphatiques : anémie (sap).

Troubles cardiaques : prolapsus de la valve mitrale, palpitations, tachycardie.

Troubles otiques et labyrinthiques : congestion de l'oreille, douleurs à l'oreille, vertiges.

Troubles endocriniens : hypothyroïdisme acquis, goitre, nodule thyroïdien.

Troubles oculaires : conjonctivite, sécheresse oculaire, névrite optique.

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale supérieure, douleur abdominale inférieure, appendicite, empoisonnement alimentaire, gastrite, hématurie, hématochézie, hémorroïdes, hernie hiatale, selles liquides, nausées aggravées, reflux œsophagien aggravé, pancréatite, calcul aux glandes salivaires, obstruction de l'intestin grêle, dents impactées.

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : douleur thoracique, sensation de chaleur, gueule de bois, maladie évoquant l'influenza, malaise, masse, œdème, œdème périphérique, douleur, pyrexie, soif, ulcère, faiblesse.

Troubles hépatobiliaires : cholélithiase, cholécystite.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité au médicament, hypersensibilité (sap), allergie saisonnière.

Infections et infestations : abcès, infection bactérienne, infection de la vessie, cellulite mammaire, infection à candida, cervicite, cystite (sap), dermatophytose, alvéolite sèche, infection d'oreille (sap), infection oculaire, gastro-entérite (sap), gastroentérite à salmonelle, gastroentérite à Shigella, infection à chlamydia génito-urinaire, gingivite infectieuse, infection à *Helicobacter*, herpès simplex, zona, orgelet, piqûre d'insecte infectée, mononucléose infectieuse, infections des reins, laryngite chronique, infection localisée, otite de l'oreille moyenne, atteinte inflammatoire pelvienne, périodontite, infection de plaie au site post-intervention, pneumonie (sap), infection des voies respiratoires (sap), sialoadénite, abcès de la peau et des tissus sous-cutanés, infection de la peau, caries dentaires, candidose vaginale, infection vaginale, vaginite, vulvovaginite trichomonale.

Blessure, empoisonnement et complications interventionnelles : abrasion (sap), morsure d'animal, morsure d'arthropode, piqûre d'arthropode, blessure au dos (sap), fracture de la clavicule, fracture du pied, fracture de la main, entorse articulaire, lacération, blessure

ligamentaire (sap), blessure à un membre (sap), claquage musculaire, hémorragie liée à une intervention, douleur après une intervention, fracture du radius, fracture d'une côte, accident de la route, blessure à une dent, brûlure thermique, fracture du poignet.

Examens : augmentation de la tension artérielle diastolique, augmentation de la tension artérielle, diminution de la testostérone sérique, augmentation de la testostérone sérique, augmentation des triglycérides, augmentation du rythme cardiaque, augmentation des lipides, tests de fonction hépatique anormaux, diminution du poids.

Troubles métaboliques et nutritionnels : anorexie, diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit (sap), diabète sucré, rétention hydrique, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline.

Trouble musculosquelettique et des tissus conjonctifs : arthrite, masse axillaire, chondrite, costochondrite, dégénération des disques intervertébraux, hernie des disques intervertébraux, enflure des articulations, raideurs articulaires, douleurs cervicales, raideurs cervicales, myalgie, crampes musculaires, ostéopénie, douleur aux extrémités, douleur à la mâchoire, arthrite rhumatoïde aggravée, trouble de l'articulation temporomandibulaire, tendinite.

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (dont les kystes et les polypes) : kyste, maladie fibrokystique du sein, mélanome malin, léiomyomes utérins, léiomyomes utérins aggravés.

Troubles du système nerveux : syndrome du tunnel carpien, douleur à la racine cervicale, convulsions, étourdissements, paralysie faciale, hyperparésie, hypoesthésie, activité accrue, migraine aggravée, migraine avec aura, compression d'un nerf, paresthésie, sciatique, syncope, maux de tête de tension, syndrome vasovagal, défaut du champ visuel.

Grossesse, période puerpérale et conditions prénatales : Grossesse (sap).

Troubles psychiatriques : labilité, anxiété aggravée, bruxisme, dépression aggravée, humeur dépressive, détresse émotionnelle, insomnie exacerbée, irritabilité, trouble de dépression majeur (sap), orgasmes anormaux, crise de panique, paranoïa, trouble du sommeil, symptômes de stress, idéation suicidaire.

Troubles rénaux et urinaires : spasme urinaire, calculs rénaux (sap), fréquence urinaire, incontinence urinaire, odeur de l'urine anormale, rétention urinaire, obstruction des voies urinaires, douleur aux voies urinaires.

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires : pertes mammaires, douleurs aux seins, engorgement des seins, augmentation du volume des seins, dysplasie cervicale, dyspareunie (sap), endométriose, galactorrhée, prurit génital chez la femme, éruption cutanée génitale, règles irrégulières, kyste ovarien, douleur pelvienne (sap), ovaires polykystiques, saignement post-coïtal, spasme utérin, pertes vaginales, irritation vaginale, trouble vulvaire, inconfort vulvovaginal, sécheresse vulvovaginale.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme, asthme aggravé, dyspnée, voix rauque, laryngite, hypersécrétion des sinus para nasaux, pleurésie, rhinite, rhinorrhée, congestion des voies respiratoires supérieures.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : acné aggravée, contusion, dermatite, dermatite allergique, eczéma, érythème noueux, œdème du visage, folliculite, trouble des cheveux, poussée anormale de poils, texture des cheveux anormale, hidrosadénite, hypotrichose, ongle incarné, trouble des ongles, sueurs nocturnes, réaction photosensible, pityriasis rosé, prurit généralisé, urticaire accompagné de prurit, atrophie de la peau, hyperpigmentation de la peau, irritation de la peau, enflure du visage, urticaire.

Circonstances sociales : exposition à une maladie transmissible.

Troubles vasculaires : hypertension aggravée, hypotension orthostatique

Saignement vaginal

Les saignements inter menstruels et la ménorragie étaient les effets indésirables liés au traitement les plus souvent identifiés comme ayant mené à l'arrêt du traitement pour les patientes du groupe qui prenait les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol dans l'étude PSE-301. Voir également [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire](#).

Également, dans l'étude de soutien PSE-302, les saignements inter menstruels et la ménorragie étaient les effets indésirables liés au traitement les plus souvent signalés chez les sujets traités par les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol par rapport aux sujets traités au LNG à 0,150 mg/EE 0,03 mg pendant 21 jours et suivis d'un placebo pendant 7 jours. Voir le Tableau 2 ci-dessus.

Saignements et/ou microrragies imprévus par patiente-mois de 28 jours

Dans l'étude pivot PSE-301, le nombre médian de saignements imprévus et/ou de microrragies est passé de 2,8 jours par patiente-mois au cours du premier cycle de 91 jours à 1,0 jour par patiente-mois au cours du quatrième cycle de 91 jours.

Dans l'étude de soutien PSE-302, le nombre médian de saignements imprévus et/ou de microrragies est passé de 2,5 jours par patiente-mois au cours du premier cycle de 91 jours à 1,6 jour par patiente-mois au cours du quatrième cycle de 91 jours dans le groupe de traitement par les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol. Chez les sujets traités au LNG à 0,150 mg/EE 0,03 mg pendant 21 jours suivis d'un placebo pendant 7 jours, on a observé de 0 à 2 jours de saignements imprévus et/ou de microrragies par mois, selon le cycle de 28 jours évalué.

Saignements prévus et/ou microrragies dans un cycle de 91 jours ou de 28 jours

Dans l'étude pivot PSE-301, le nombre médian de jours de saignements prévus et/ou de microrragies par cycle de 91 jours était constant à 3 jours pendant les quatre cycles de 91 jours du groupe traité par les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol.

Dans l'étude de soutien PSE-302, le nombre médian de jours de saignements prévus et/ou de microrragies dans le groupe traité par les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol était de 4 jours par cycle de 91 jours au cours du premier cycle et est ensuite passé à 2,5 jours pendant le quatrième cycle de 91 jours. Le nombre médian de jours de saignements prévus et/ou de microrragies par cycle de 28 jours chez les sujets traités au LNG à 0,150 mg/EE 0,03 mg pendant 21 jours suivis d'un placebo pendant 7 jours variait de 2 à 3 jours des cycles 1 à 13.

Saignements et/ou microrragies au total par patiente-mois de 28 jours.

Dans l'étude pivot PSE-301, lors de l'utilisation de comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol, le nombre médian de saignements imprévus et/ou les microrragies au total était de 4,3 jours par patiente-mois au cours du premier cycle de 91 jours, et est ensuite passé à 2,0 jours par patiente-mois au cours du quatrième cycle de 91 jours.

Dans l'étude de soutien PSE-302, le nombre médian de jours de saignements et/ou de microrragies au total dans le groupe de traitement par les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol est passé de 4,3 jours par patiente-mois au cours du premier cycle de 91 jours à 3,1 jours par patiente-mois au cours du 4^e cycle de 91 jours. Le nombre médian de jours de saignements et/ou de microrragies au total chez les sujets traités au LNG à 0,15 mg/EE 0,03mg pendant 21 jours suivis d'un placebo pendant 7 jours variait de 3 à 5 jours par mois au cours des 13 cycles de 28 jours.

Biopsies de l'endomètre

Dans l'étude de soutien PSE-302, des biopsies de l'endomètre ont été menées auprès de 63 femmes traitées par les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol en tant que mesure de référence et pendant le dernier cycle de traitement. Quarante-six (46) de ces 63 femmes ont fait partie de l'étude pendant l'année complète. Aucune hyperplasie endométriale et aucun cancer de l'endomètre n'ont été signalés dans la biopsie de l'endomètre à la fin du traitement dans les quatre groupes de traitement. Voir également [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#) ci-dessous.

Événements thromboemboliques

Il y a eu un cas de thromboembolie veineuse chez une femme atteinte d'une mutation Leiden du facteur V traitée par les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol dans l'étude PSE-301 et un cas d'infarctus du myocarde non associé à l'onde

Q secondaire à un spasme coronaire chez une autre femme traitée par les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol dans l'étude PSE-304. Voir également la section [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#) ci-dessous.

Poids

Dans l'étude PSE-301, le gain de poids médian chez le groupe de comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol était de 2,0 lb (0,9 kg). Dans l'étude de soutien PSE-302, on a noté un potentiel de gain de poids légèrement supérieur par rapport à la mesure de référence dans le groupe traité par les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol (médian 2,0 lb (0,9 kg)) en comparaison au groupe de traitement au LNG à 0,15 mg/EE 0,03 mg (régime 21/7) (médian 1,0 lb (0,45 kg)).

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Les résultats de laboratoire clinique mesurés pendant la prise d'un contraceptif oral qui contient une dose semblable de lévonorgestrel (0,15 mg) et d'éthinylestradiol (0,03 mg), mais pris dans un régime mensuel conventionnel (21/7, soit 21 jours de traitement combiné aux œstrogènes et aux progestérones suivis d'un placebo pendant 7 jours), sont uniquement disponibles pendant une période de traitement d'un an pour l'étude PSE-302.

Dans l'étude PSE-302, 11,9 % des sujets du groupe de traitement par les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol qui avaient un taux de triglycérides normal au début de l'étude, avaient des valeurs qui dépassaient les limites normales supérieures à la fin du traitement, par rapport à 7,8 % du groupe de traitement au LNG à 0,15 mg/EE 0,03 mg (régime 21/7). Aucun des sujets de ces deux groupes de traitement ayant un taux de LDL normal au début de l'étude n'a présenté une augmentation de ces valeurs au-dessus de la limite normale supérieure. Aucune différence notable n'a été observée entre les groupes en ce qui touche des changements vers un taux de HDL plus faible à la fin du traitement. Dans l'étude PSE-301, 13,2 % des sujets du groupe de traitement par les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol, qui avaient des valeurs normales de triglycérides au début de l'étude, avaient des valeurs qui dépassaient la limite normale supérieure à la fin du traitement, 5,8 % des sujets qui avaient un taux de LDL normal au début de l'étude, avaient des valeurs qui dépassaient les limites normales supérieures à la fin du traitement et 2,3 % des sujets ont présenté une baisse du taux de HDL à la fin du traitement.

Dans l'étude PSE-302, 6,3 % des sujets du groupe de traitement par les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol qui avaient un taux de glucose sérique normal au début de l'étude, avaient des valeurs qui dépassaient les limites normales supérieures à la fin du traitement par rapport à 4,8 % des sujets du groupe de

traitement au LNG à 0,15 mg/EE 0,03 mg (régime 21/7). Dans l'étude PSE-301, 2,1 % des sujets qui prenaient les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol et avaient des taux de glucose sérique normaux au début de l'étude, avaient des valeurs qui dépassaient la limite normale supérieure à la fin du traitement.

Dans l'étude PSE-302, 6,1 % des sujets du groupe de traitement par les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol qui avaient un taux d'ALT normal au début de l'étude, avaient des valeurs qui dépassaient les limites normales supérieures à la fin du traitement par rapport à 0 % du groupe de traitement au LNG à 0,15 mg/EE 0,03 mg (régime 21/7). Dans l'étude PSE-302, 4,5 % des sujets du groupe de traitement par les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol qui avaient un taux d'AST normal au début de l'étude, avaient des valeurs qui dépassaient les limites normales supérieures à la fin du traitement par rapport à 0 % du groupe de traitement au LNG à 0,15 mg/EE 0,03 mg (régime 21/7). Dans l'étude PSE-301, 8,2 % des sujets qui prenaient les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol et avaient des taux d'ALT normaux au début de l'étude, avaient des valeurs qui dépassaient la limite supérieure de la normale à la fin du traitement et 5,3 %, qui avaient des taux d'AST normaux au début de l'étude, avaient des valeurs qui dépassaient la limite supérieure de la normale à la fin du traitement.

L'importance clinique des résultats de laboratoire (changement médian par rapport à la valeur de référence mesurée au début de l'étude) notés ci-dessus est inconnue, étant donné l'intervalle important observé lors des diminutions et augmentations des taux de lipides, de glucose et d'enzymes hépatiques sanguins dans tous les groupes de traitement des études PSE-301 et PSE-302. Voir également [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) pour en savoir davantage sur les lipides, le métabolisme du glucose et les maladies hépatiques relativement à l'utilisation de contraceptifs hormonaux en général.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables graves et imprévus suivants ont été signalés chez des utilisatrices de comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol après sa commercialisation. Ces effets indésirables proviennent de déclarations spontanées et leur énumération ne tient pas compte de leur fréquence d'apparition ni du fait qu'une relation de causalité ait été établie ou non avec la prise de comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol.

Troubles gastro-intestinaux : spasme rectal.

Infections et infestations : appendicite.

Examens : augmentation de la lactico-dés hydrogénase sanguine.

Troubles du système nerveux : œdème cérébral, thrombose cérébrale, accident vasculaire cérébral, augmentation de la pression intracrânienne, perte de conscience.

Néoplasme : léiomyome utérin.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire.

Troubles du système reproductif et mammaires : hyperplasie endométriale, kyste ovarien hémorragique, expansion utérine, ménométrorragie.

Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde, thrombose.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de contraceptifs oraux avec d'autres médicaments peut mener à des métrorragies ou modifier la réponse à l'un ou l'autre des agents (voir les Tableaux 3 et 4). La réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux, le cas échéant, est plus susceptible de se produire avec les préparations à faible dose. Avant de prescrire un contraceptif oral, il est important de vérifier les médicaments que prend la patiente, qu'ils soient sur ordonnance ou en vente libre.

9.3 Interactions médicament-comportement

Le tabagisme augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque s'accroît avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux âgées de plus de 35 ans. Il est important de mentionner aux patientes qu'il est fortement déconseillé de fumer pendant la prise de contraceptifs oraux.

Aucune étude sur les effets des comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol sur la capacité de conduire ou à utiliser des machines n'a été menée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans les Tableaux 3 et 4 ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Tableau 3 : Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux			
Classe du composé	Médicament	Effet	Commentaire clinique
Antiacides		Réduction de l'absorption intestinale du progestatif.	Administrer à deux heures d'intervalle.
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation entérohépatique; urgence intestinale.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Rifabutine Rifampicine	Augmentation du métabolisme des progestatifs. Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomiales hépatiques ainsi qu'une perturbation de la circulation entéro-hépatique.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Troléandomycine	Retard possible du métabolisme des contraceptifs oraux augmentant le risque d'ictère cholestatique.	
Anticonvulsivants	Carbamazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Topiramate	Induction des enzymes microsomiales hépatiques. Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la fixation des progestatifs et de l'éthinylestradiol à la SHBG.	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (50 mcg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode.
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode.
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Réduction des taux de triglycérides et de cholestérol sériques élevés ayant pour effet de diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux.	Utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs de protéase du VIH	Ritonavir	Induction des enzymes microsomiales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomiales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.

Classe du composé	Médicament	Effet	Commentaire clinique
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Benzodiazépines Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomiales hépatiques.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode ou des contraceptifs oraux à dose plus élevée.
Autres médicaments	Analgésiques Antihistaminiques Préparations contre la migraine Phénylbutazone Vitamine E	Une efficacité réduite des contraceptifs oraux a été signalée. Cela reste à confirmer.	

Les contraceptifs oraux peuvent interférer avec le métabolisme d'autres médicaments. De ce fait, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent augmenter (ex. cyclosporine) ou diminuer (ex. lamotrigine).

Classe du composé	Médicament	Effet	Commentaire clinique
Alcool		Augmentation possible des concentrations d'éthanol ou d'acétaldéhyde.	À prendre avec prudence.
Agonistes alpha II adrénergiques	Clonidine	Augmentation de l'effet de sédation.	À prendre avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Diminution de l'efficacité due à l'augmentation des facteurs de coagulation. Cependant, potentialisation possible de l'action pharmacodynamique chez certaines patientes prenant des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode.
Anticonvulsivants	Tous	Les œstrogènes peuvent faire augmenter le risque de crises d'épilepsie.	Utiliser une autre méthode.
	Lamotrigine	Une diminution significative des concentrations plasmatiques de lamotrigine a été observée suite à l'administration de contraceptifs oraux combinés. Cet effet pourrait être le résultat d'une induction du processus de glucuronidation de la lamotrigine.	Utiliser une autre méthode.

Tableau 4 : Modification de l'action de certains médicaments par les contraceptifs oraux			
Classe du composé	Médicament	Effet	Commentaire clinique
		Des niveaux inférieurs de lamotrigine peuvent induire de nouvelles crises.	
Antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Altération possible de la tolérance au glucose et élévation possible de la glycémie.	Utiliser un contraceptif oral combiné à faible dose ou une autre méthode. Surveiller la glycémie.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthildopa	Rétention sodée due à l'œstrogène, mais aucun effet attribuable au progestatif.	Utiliser des contraceptifs oraux à faible dose d'œstrogène ou utiliser une autre méthode.
	Bêtabloquants	Augmentation de l'effet du médicament (diminution du métabolisme).	Ajuster la dose de médicament, au besoin. Surveiller les paramètres cardiovasculaires.
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.	Diminuer la dose du médicament.
	AAS	Réduction possible des effets de l'AAS par l'utilisation à court terme de contraceptifs oraux.	Il se peut qu'on doive augmenter la dose d'AAS en cas de traitement prolongé par ce produit.
Acide aminocaproïque		Hypercoagulabilité possible en théorie due à l'augmentation des facteurs de coagulation.	Éviter l'emploi concomitant.
Agents bêtamimétiques	Isoprotérénol	Réduction de la réponse à ces médicaments provoquée par l'œstrogène.	Ajuster la dose de médicament, au besoin. L'arrêt du contraceptif oral peut entraîner une activité excessive du médicament.
Caféine		Amplification possible des effets de la caféine due à l'altération possible du métabolisme hépatique de la caféine.	À prendre avec prudence.
Hypocholestérolémiant	Clofibrate	Opposition possible de l'action hypocholestérolémiante. Augmentation possible du métabolisme du clofibrate.	Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée des concentrations sériques.	Il peut être nécessaire de diminuer la dose.
Cyclosporine		Augmentation possible des concentrations de cyclosporine et de l'hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il se peut qu'on doive diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		Altération du métabolisme des folates signalée lors de la prise de contraceptifs oraux.	Il peut être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou d'administrer un supplément.
Associations médicamenteuses contre l'hépatite C	Glécaprévir / pibrentasvir et du sofosbuvir / velpatasvir /	Hausse possible des enzymes hépatiques	Éviter l'emploi concomitant.

Classe du composé	Médicament	Effet	Commentaire clinique
	voxilaprévir		
Mépidine		Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC due à la diminution du métabolisme de la mépidine.	Utiliser en association avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments apparentés	Potentialisation de l'effet hyperprolactinémiant de ces médicaments par l'œstrogène.	Employer d'autres médicaments ou un contraceptif oral à plus faible dose. Si une galactorrhée ou une hyperprolactinémie survient, utiliser une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Augmentation de l'effet (accélération du métabolisme).	À prendre avec prudence.
Théophylline	Tous	Réduction de l'oxydation et effet toxique possible.	À prendre avec prudence. Surveiller les concentrations de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (et peut-être d'autres agents de ce type)	Augmentation des effets indésirables, p. ex. dépression	À prendre avec prudence.
Vitamine B ₁₂		Réduction des concentrations sériques de vitamine B ₁₂ signalée	Il peut être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou d'administrer un supplément.

L'administration concomitante de contraceptifs oraux combinés et de plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH (comme le ritonavir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse a fait l'objet d'études, et des changements significatifs (augmentation et diminution) de l'aire moyenne sous la courbe de l'œstrogène et du progestatif et de l'effet potentiel sur le métabolisme hépatique ont été observés dans certains cas. Il semble que l'efficacité et l'innocuité des contraceptifs oraux puissent être modifiées. Les professionnels de la santé doivent consulter la monographie de chaque inhibiteur de la protéase du VIH pour en savoir plus sur les interactions médicament-médicament.

L'existence d'interactions médicament-médicament de comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol n'a pas été établie dans des études officielles.

9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

Les produits naturels contenant du millepertuis (*hypericum perforatum*) peuvent stimuler la production d'enzymes hépatiques (cytochrome P450) ainsi que du transporteur glycoprotéine

p, et aussi réduire l'efficacité des stéroïdes contraceptifs. Ils peuvent même entraîner l'apparition de métrorragies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Il faut interpréter les résultats des épreuves de laboratoire en tenant compte du fait que la patiente prend un contraceptif oral.

Les résultats des essais de laboratoire ci-dessous sont modifiés :

Épreuves fonctionnelles hépatiques

Élévations variables du taux d'aspartate aminotransférase (AST) sérique. Légère élévation des taux de phosphatase alcaline et de gamma-glutamyltransférase (GGT) sériques.

Tests de coagulation

Élévation minimale des valeurs de certains paramètres tels que la prothrombine et les facteurs VII, VIII, IX et X.

Épreuves fonctionnelles thyroïdiennes

Augmentation des liaisons de la thyroxine aux protéines, comme en témoignent l'augmentation des concentrations de la thyroxine sérique totale et la diminution du transfert de la résine de T3.

Lipoprotéines

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

Gonadotropines

La prise d'un contraceptif oral diminue les concentrations de LH et de FSH. Il faut attendre deux semaines après l'arrêt du traitement avant de mesurer ces taux.

Tolérance au glucose

La tolérance au glucose est restée inchangée ou a légèrement diminué.

Prélèvement de tissus

Lorsqu'on demande à un pathologiste d'examiner un prélèvement obtenu par suite d'une intervention chirurgicale ou d'un test de Papanicolaou, on doit l'informer du fait que la patiente prend un contraceptif hormonal.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Les contraceptifs oraux combinés inhibent la sécrétion des gonadotrophines. Quoique le principal mode d'action soit l'inhibition de l'ovulation, l'épaississement de la glaire cervicale (qui rend plus difficile la pénétration des spermatozoïdes dans l'utérus) et l'altération de l'endomètre (qui rend la nidation improbable) contribuent aussi à l'action contraceptive.

10.2 Pharmacodynamie

Le norgestrel est un racémate contenant des énantiomères *d* et *l* en parts égales. L'énantiomère *l* a fait l'objet d'un large éventail d'essais biologiques ayant permis de confirmer son inactivité. L'énantiomère *d* (appelé lévonorgestrel) est responsable de toute l'activité biologique du norgestrel, étant donné que le lévonorgestrel était deux fois plus puissant que le racémate lors d'expériences au cours desquelles le norgestrel était efficace.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : L'éthinylestradiol et le lévonorgestrel sont rapidement absorbés, et les concentrations plasmatiques maximales se mesurent 2 heures après l'administration des comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol. Aucune étude spécifique n'a été menée sur la biodisponibilité absolue des comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol chez l'être humain. Cependant, les rapports d'études publiés indiquent que le lévonorgestrel est rapidement et complètement absorbé suivant son administration orale (biodisponibilité de presque 100 %) et qu'il ne subit aucun métabolisme de premier passage. L'éthinylestradiol est absorbé rapidement et presque totalement par le tractus gastro-intestinal, mais, en raison du métabolisme de premier passage dans la muqueuse intestinale et le foie, la biodisponibilité de l'éthinylestradiol est d'environ 55 %.

L'effet de la prise d'aliments sur la vitesse et l'ampleur de l'absorption du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol suivant l'administration orale de comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol n'a pas été évalué.

Les paramètres pharmacocinétiques obtenus après une dose unique et à l'état d'équilibre suivant l'administration quotidienne de comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol pendant le cycle prolongé de 91 jours ont été évalués. L'exposition quotidienne au lévonorgestrel et à l'éthinylestradiol au jour 21, qui correspond à la fin d'un régime contraceptif type de 3 semaines, et au jour 84, à la fin d'un régime prolongé, était semblable. Les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques moyens de comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol établis après l'administration d'une dose unique quotidienne d'un comprimé de lévonorgestrel et

d'éthinylestradiol combiné chez des femmes en bonne santé pendant 84 jours sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques des comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol pour une posologie d'un comprimé par jour pendant 84 jours

	ASC₀₋₂₄ (moyenne ± ÉT)	C_{max} (moyenne ± ÉT)	T_{max} (moyenne ± ÉT)	T_{1/2 el} (h)
Lévonorgestrel (N = 28-30)				
Jour 1	18,2 ± 6,1 ng•h/mL	3,0 ± 1,0 ng•h/mL	1,3 ± 0,4 heure	
Jour 21	64,4 ± 25,1 ng•h/mL	6,2 ± 1,6 ng•h/mL	1,3 ± 0,4 heure	
Jour 84	60,2 ± 24,6 ng•h/mL	5,5 ± 1,6 ng•h/mL	1,3 ± 0,3 heure	39 ± 12 heures
Éthinylestradiol (N = 28-30)				
Jour 1	509,3 ± 172,0 pg•h/mL	69,8 ± 25,9 pg•h/mL	1,5 ± 0,3 heure	
Jour 21	837,1 ± 271,2 pg•h/mL	99,6 ± 31,3 pg•h/mL	1,5 ± 0,3 heure	
Jour 84	791,5 ± 215,0 pg•h/mL	91,3 ± 32,5 pg•h/mL	1,6 ± 0,3 heure	
Jour 91	867,5 ± 277,6 pg•h/mL	102,3 ± 50,4 pg•h/mL	1,4 ± 0,4 heure	18 ± 4 heures

Distribution : Les volumes de distribution apparents du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol sont d'environ 1,8 L/kg et 4,3 L/kg, respectivement. Le lévonorgestrel se lie aux protéines à environ 97,5 à 99 %, principalement à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG) et, dans une proportion moindre, à l'albumine sérique. L'éthinylestradiol, pour sa part, se lie à l'albumine sérique à environ 95 à 97 %. Il ne se lie pas à la SHBG, mais il provoque la synthèse de celle-ci, ce qui entraîne une diminution de la clairance du lévonorgestrel. Après l'administration quotidienne répétée de contraceptifs oraux combinés composés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol, le lévonorgestrel s'accumule davantage dans le sérum que ce qu'on pouvait prévoir, en se fondant sur les paramètres cinétiques obtenus après l'administration d'une dose unique. Ceci est dû en partie aux taux accrus de SHBG provoqués par l'action de l'éthinylestradiol et d'une réduction possible de la capacité métabolique du foie.

Métabolisme : Après son absorption, le lévonorgestrel est conjugué en position 17β-OH pour former des conjugués de sulfate et, dans une mesure moins importante, des conjugués de glucuronide dans le plasma. On trouve également des quantités significatives de 3α,5β tétrahydrolévonorgestrel conjugué et non conjugué dans le plasma, ainsi que de beaucoup plus faibles quantités de 3α,5α tétrahydrolévonorgestrel et de 16β-hydroxylévonorgestrel. Le lévonorgestrel et ses métabolites de phase I sont principalement excrétés sous forme de conjugués glucuronides. Les taux de clairance métabolique peuvent varier de plusieurs fois d'une personne à une autre, ce qui peut expliquer en partie la grande variation des taux de lévonorgestrel observée chez les utilisatrices.

Le métabolisme de premier passage de l'éthinylestradiol met en jeu la formation d'éthinylestradiol-3-sulfate dans la paroi intestinale suivie par la 2-hydroxylation d'une partie de l'éthinylestradiol n'ayant pas été transformé par le cytochrome CYP3A4 du foie. Les taux de CYP3A4 varient de façon importante d'une personne à une autre, et cette variation peut expliquer la fluctuation observée dans les taux d'hydroxylation de l'éthinylestradiol. Une hydroxylation peut aussi se produire en positions 4, 6 et 16, mais dans une proportion beaucoup moins considérable que la 2-hydroxylation. Les divers métabolites hydroxylés peuvent subir une méthylation ou une conjugaison subséquente ou les deux.

Élimination : Le lévonorgestrel et ses métabolites sont excrétés dans une proportion d'environ 45 % dans l'urine et d'environ 32 % dans les fèces, en majeure partie sous forme de conjugués glucuronides. La demi-vie d'élimination terminale du lévonorgestrel suivant l'administration d'une dose unique de comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol est d'environ 39 heures. L'éthinylestradiol est excrété dans l'urine et dans les fèces sous forme de conjugués glucuronides et de sulfate, puis est soumis à la circulation entérohépatique. La demi-vie d'élimination terminale de l'éthinylestradiol suivant l'administration d'une dose unique de comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol est d'environ 18 heures.

Populations et cas particuliers

Enfants : L'innocuité et l'efficacité des comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol n'ont pas été établies chez les femmes de moins de 18 ans.

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

Personnes âgées : QUATERNA n'est pas indiqués après la ménopause.

Polymorphisme génétique : Aucune donnée disponible.

Origine ethnique : Aucune étude officielle n'a été menée quant à l'effet de la race sur la pharmacocinétique des comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol.

Insuffisance hépatique : Aucune étude officielle n'a été réalisée dans le but d'évaluer l'effet d'une affection hépatique sur la pharmacocinétique des comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol. Cependant, les stéroïdes pourraient être faiblement métabolisés chez les patientes dont la fonction hépatique est altérée.

Insuffisance rénale : Aucune étude officielle n'a été réalisée dans le but d'évaluer l'effet d'une affection rénale sur la pharmacocinétique des comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C). Garder hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénominations communes : Lévonorgestrel

Éthinylestradiol

Noms chimiques : Lévonorgestrel : 13 β -éthyl-17 β -hydroxy-18,19-dinor-17 α -prégn-4-èn-20-yn-3-one

Éthinylestradiol : 17 α -éthynyl-1,3,5(10)-estratriène-3,17- β -diol

Formules moléculaires : Lévonorgestrel : C₂₁H₂₈O₂

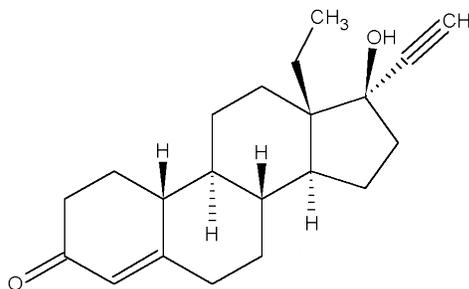
Éthinylestradiol : C₂₀H₂₄O₂

Masses moléculaires : Lévonorgestrel : 312,45 g/mol

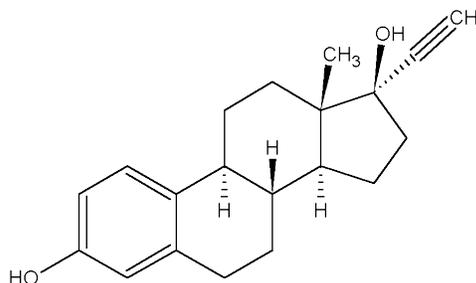
Éthinylestradiol : 296,40 g/mol

Formules développées :

Lévonorgestrel :



Éthinylestradiol :



Solubilité : Lévonorgestrel : Pratiquement insoluble dans l'eau et le n-hexane, légèrement soluble dans l'acétone et l'éthanol, peu soluble dans le dichlorométhane et soluble dans le chloroforme

Éthinylestradiol : Aisément soluble dans l'éther, l'éthanol, l'acétone, le dioxane; soluble dans les solutions d'hydroxydes alcalines, peu soluble dans le chloroforme et pratiquement insoluble dans l'eau.

Points de fusion : Lévonorgestrel : 232 - 239 °C
Éthinylestradiol : 180 - 186 °C

Propriétés biologiques : Lévonorgestrel : Progestatif synthétique, isomère (-) du norgestrel; forme biologiquement active du mélange racémique de norgestrel.
Éthinylestradiol : Œstrogène synthétique.

14 ESSAIS CLINIQUES

Information générale

Le tableau ci-dessous présente les taux de grossesse associés à diverses méthodes contraceptives, y compris l'absence de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviennent enceintes en un an.

Nombre de grossesses par 100 femmes par année :

Comprimés de combinaison	moins de 1 à 2
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Condom avec mousse ou gel spermicide	1 à 6
Minipilule	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec mousse ou gel spermicide	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique (méthodes rythmiques de tous genres)	2 à 20
Aucune contraception	60 à 85

14.1 Essais cliniques, par indication

Prévention de la grossesse

Tableau 6 - Résumé des caractéristiques démographiques des patientes dans les essais cliniques pour la prévention de la grossesse

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
PSE-301	Essai à répartition aléatoire de phase III multicentrique destiné à évaluer l'efficacité et l'innocuité des comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol et d'un autre schéma posologique oral de 91 jours	<p>Combinaison active de LNG (150 mcg) et d'EE (30 mcg) administrée pendant 84 jours, suivie d'EE (30 mcg) en monothérapie pendant 7 jours, tous deux par voie orale^a</p> <p>Combinaison active de LNG (150 mcg) et d'EE (30 mcg) administrée pendant 84 jours, suivie d'EE (10 mcg) en monothérapie pendant 7 jours, tous deux par voie orale</p> <p>Durée : Un an (4 cycles de 91 jours)</p>	<p>Randomisés : 1024</p> <p>Patientes traitées (innocuité) : 1006</p> <p>Patientes ayant reçu au moins 1 cycle complet (ITT) : 799</p> <p>Patientes en ITT, 18-35 ans (ITTp) : 708</p>	26,2 ^b (18,0-35,0)	Femmes (100%)

^a Le schéma posologique de 91 jours comprenant une dose plus élevée d'éthinylestradiol administré seul pendant les 7 derniers jours de chaque cycle n'est pas approuvé au Canada.

^b Pour la cohorte principale en intention de traitement (ITTp).

Au total, 1 006 sujets ont été traités avec au moins une dose de comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol. De ces sujets, 799 ont terminé au moins un cycle de 91 jours du traitement (cohorte d'intention de traiter). La cohorte d'intention de traiter primaire a été utilisée pour les analyses d'efficacité, et comptait des patientes âgées de 18 à 35 ans qui avaient terminé au moins un cycle du traitement.

Dans la cohorte ITTp, 708 femmes de 18 à 35 ans (âge moyen : 26,2 ans) ont fait l'objet d'une évaluation visant à déterminer l'innocuité et l'efficacité des comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol. L'effectif global comprenait des femmes de diverses origines ethniques se répartissant comme suit : caucasienne (79,4 %), afro-américaine (11,3 %), hispanique (4,8 %), asiatique (2,3 %), autre origine ethnique (2,3 %). Le poids de ces femmes se situait entre 94 et 360 lb (43,5 et 163,3 kg) (IMC : 17,1 – 56,5), pour une moyenne de 154,9 lb (70,3 kg) (IMC : 25,9). Parmi les femmes de l'essai : 19,5 % étaient fumeuses, 68,4 % avaient des antécédents d'utilisation de contraceptifs oraux avant l'enrôlement, 21,5 % avaient de tels antécédents, mais remontant à plus de six mois avant l'enrôlement, et 10,2 % n'en avaient pas. De façon générale, la démographie de l'effectif était similaire dans la cohorte ITT.

Le taux de cessation était de 50,3 % chez le groupe comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol (506 patientes sur 1 006 ont quitté l'étude hâtivement). Parmi toutes les patientes traitées, les raisons les plus fréquemment citées étaient les effets indésirables (16,3 % dans le groupe comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol). Les effets indésirables (EI) les plus souvent signalés, qui ont mené à une cessation de l'étude, étaient les saignements intermenstruels et la ménorragie. Dans le groupe comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol, 62 des 164 EI (37,8 %), qui ont mené à une cessation de l'étude, étaient liés à des saignements ou à des métrorragies.

Dans toutes les cohortes (innocuité, TT et ITTp), plus de 95 % des patientes prenaient leur pilule quotidienne plus de 80 % du temps.

Résultats de l'étude

Comme il a été indiqué, la cohorte ITTp a été utilisée pour les analyses d'efficacité, et comptait des patientes âgées de 18 à 35 ans qui avaient terminé au moins un cycle du traitement. Les cycles où une autre forme de contraception a été utilisée (dont les condoms) ont été exclus de l'évaluation au moyen de l'index Pearl. L'index Pearl pour les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol pour la cohorte ITTp, à l'exclusion des cycles où une autre méthode contraceptive a été utilisée, était de 1,77 (IC de 95 %, 0,71 - 3,65), soit 7 grossesses survenues pendant le traitement sur 5 125,25 patientes-mois de 28 jours (1 577 cycles de 91 jours). L'index Pearl pour les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol pour le sous-ensemble de la cohorte ITTp dont l'utilisation était conforme au traitement, à l'exclusion des cycles où une

autre méthode contraceptive a été utilisée, est de 0,78 (IC de 95 %, 0,16-2,28), soit 3 grossesses survenues pendant le traitement sur 4 982,25 patiente-mois 28 jours (1 533 cycles de 91 jours). Dans l'analyse du sous-ensemble conforme au traitement, les cycles de patientes qui n'étaient pas jugés conforme (on entend par conforme tout cycle où une patiente a sauté deux pilules consécutives ou plus, ou avait grandement tendance à ne pas prendre le médicament à l'étude ou utilisait un médicament interdit de façon concomitante qui pourrait interagir avec le contraceptif oral) ont été écartés. Une non-conformité au traitement importante est définie en tant que conformité globale de moins de 80 %.

Le taux d'échec cumulatif des comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol à la fin du traitement d'un an, estimé par la méthode du tableau de vie, était de 0,89 % (IC de 95 %, 0,37 % - 2,18 %).

Voir le tableau sommaire des indices Pearl et les analyses du tableau de vie pour les comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol ci-dessous.

Calcul des taux d'échec du traitement au moyen de l'indice Pearl : Patientes âgées de 18 à 35 ans qui avaient terminé au moins un cycle complet de traitement (ITTp) – à l'exclusion des cycles où une autre méthode contraceptive a été utilisée

Groupe de traitement	Nombre de cycles	Nombre de mois-patientes de 28 jours	Nombre de grossesses pendant la prise des médicaments	Index Pearl (IC de 95 %)
Comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et les comprimés d'éthinylestradiol	1 577	5 125,25	7	1,77 (0,71-3,65)

Estimations au moyen du tableau de vie des taux d'échec du traitement chez les patientes de 18 à 35 ans qui avaient terminé au moins un cycle de traitement (ITTp)

Comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol et comprimés d'éthinylestradiol			
Cycle	N	Taux de grossesse	IC de 95 %
1	709	0,0029	0,0007 - 0,0115
2	667	0,0045	0,0015 - 0,0140
3	530	0,0065	0,0024 - 0,0174
4	464	0,0089	0,0037 - 0,0218

Voir également [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#) où l'on traite des résultats sur l'innocuité de l'étude PSE-301.

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de type croisé, à dose unique (2 x lévonorgestrel à 0,15 mg/éthinyloestradiol à 0,03 mg), et à répartition aléatoire a été menée auprès de femmes adultes, en santé et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité de QUATERNA (Mylan Pharmaceuticals ULC) à celle de SEASONIQUE® (Teva Canada Limited). Un résumé des données provenant des 26 femmes incluses dans l'analyse statistique est présenté dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 7 - TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE Lévonorgestrel (comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol)

Lévonorgestrel (2 x lévonorgestrel à 0,15 mg/éthinyloestradiol à 0,03 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-72h} (ng·h/mL)	88,1 98,2 (45,4)	85,1 96,6 (48,6)	103,5	98,1 – 109,2
C _{max} (ng/mL)	6,5 7,2 (45,6)	6,9 7,5 (41,9)	94,3	87,9 – 101,2
T _{max} ³ (h)	1,8 (1,0 – 4,0)	1,5 (1,0 – 3,5)		

¹ QUATERNA (lévonorgestrel /éthinyloestradiol) comprimés à 0,15 mg/0,03 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

² SEASONIQUE® (lévonorgestrel /éthinyloestradiol) comprimés à 0,15 mg/0,03 mg (Teva Canada Limited)

³ Exprimé uniquement en tant que médian (fourchette)

En raison de la longue demi-vie d'élimination du lévonorgestrel, l'ASC_i et la T_{1/2} n'ont pu être calculées avec précision à partir des données obtenues au cours de cette étude.

**Tableau 8 - TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE
Éthinylestradiol (comprimés de lévonorgestrel/d'éthinylestradiol)**

Éthinylestradiol (2 x lévonorgestrel à 0,15 mg/éthinylestradiol à 0,03 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (pg·h/mL)	1587,7 1754,2 (47,9)	1602,4 1757,6 (43,7)	99,1	95,6 – 102,7
ASC _i ³ (pg·h/mL)	1755,9 1965,8 (43,7)	1768,7 1925,5 (41,4)	99,3	96,0 – 102,7
C _{max} (pg/mL)	148,6 158,8 (37,6)	156,2 168,3 (38,7)	95,2	90,9 – 99,6
T _{max} ⁴ (h)	1,5 (1,5 – 2,5)	1,5 (1,5 – 2,5)		
T _½ ⁵ (h)	1,7 (20,4)	1,7 (16,9)		

¹ QUATERNA (lévonorgestrel /éthinylestradiol) comprimés à 0,15 mg/0,03 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

² SEASONIQUE® (lévonorgestrel /éthinylestradiol) comprimés à 0,15 mg/0,03 mg (Teva Canada Limited)

³ n=25

⁴ Exprimé uniquement en tant que médian (fourchette)

⁵ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (fourchette)

Une étude de type croisé, à dose unique (2 x lévonorgestrel à 0,01 mg) et à répartition aléatoire a été menée auprès de femmes adultes, en santé et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité de QUATERNA (Mylan Pharmaceuticals ULC) à celle de SEASONIQUE® (Teva Canada Limited). Un résumé des données provenant des 26 femmes incluses dans l'analyse statistique est présenté dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 9 - TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE
Éthinylestradiol (comprimés d'éthinylestradiol)**

Éthinylestradiol (2 x 0,01 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude¹	Référence²	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (pg·h/mL)	1587,7 1754,2 (47,9)	1602,4 1757,6 (43,7)	99,1	95,6 – 102,7
ASC _I (pg·h/mL)	1755,9 1965,8 (43,7)	1768,7 1925,5 (41,4)	99,3	96,0 – 102,7
C _{max} (pg/mL)	148,6 158,8 (37,6)	156,2 168,3 (38,7)	95,2	90,9 – 99,6
T _{max} ³ (h)	2,0 (1,5 – 2,0)	1,5 (1,0 – 2,5)		
T _½ ⁴ (h)	1,7 (20,4)	1,7 (16,9)		

¹ QUATERNA (éthinylestradiol) comprimés à 0,01 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

² SEASONIQUE® (éthinylestradiol) comprimés à 0,01 mg (Teva Canada Limited)

³ Exprimé uniquement en tant que médian (fourchette)

⁴ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (fourchette)

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Le lévonorgestrel et l'éthinylestradiol ont été étudiés de façon approfondie et constituent des composés pharmaceutiques dont les propriétés sont bien connues. Ces substances pharmaceutiques, dont la combinaison est approuvée, sont sûres et efficaces lorsqu'elles sont indiquées dans la prévention de la grossesse.

Carcinogénicité :

L'association existant entre les tumeurs mammaires et l'utilisation de contraceptifs hormonaux chez le chien (beagle) a été largement documentée dans les rapports d'études publiées. Bon

nombre d'études portaient sur la pertinence de l'utilisation du beagle en tant que modèle animal dans les essais visant l'évaluation du potentiel tumorigène de certains progestatifs pouvant causer l'apparition de tumeurs mammaires et sa comparaison au modèle humain. Les premières études de toxicologie réalisées chez le beagle ont montré que, de façon globale, les tumeurs mammaires étaient de trois à quatre fois plus courantes et plus fréquentes que chez les femmes. Cependant, le beagle est très différent des autres espèces animales et de l'être humain, principalement à cause de différences sur les plans de la physiologie et de l'endocrinologie de la reproduction. Le beagle est plus susceptible de présenter des tumeurs mammaires, car on observe une incidence naturelle de cancer mammaire assez élevée chez cette espèce canine. Dans certains des rapports d'études publiés, il a été montré que bon nombre des progestatifs les plus puissants provoqueraient des tumeurs mammaires comparativement aux progestatifs moins puissants. Des données probantes révèlent que, dans le cadre d'une administration à long terme du norgestrel, l'activité progestative du produit est moins importante que celle des progestatifs plus puissants, et que l'incidence de tumeurs mammaires est moins élevée que pour ces derniers.

Les tumeurs mammaires liées à l'administration d'hormones stéroïdes observées chez la chienne étaient peu susceptibles d'être révélatrices d'un risque tumoral potentiel chez la femme.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. PrSEASONIQUE® Comprimés, 0.15 mg et 0.03 mg (levonorgestrel et éthinylestradiol) and 0.01 (éthinylestradiol), numéro de contrôle de soumission 279038, monographie de produit, Teva Canada Limited. (FEB 14, 2024)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrQUATERNA^{MC}

**comprimés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol, Norme du fabricant
et
comprimés d'éthinylestradiol, Norme du fabricant**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **QUATERNA**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **QUATERNA**.

Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge, en particulier chez les femmes de plus de 35 ans, ainsi qu'avec le nombre de cigarettes fumées. Pour cette raison, les femmes de plus de 35 ans qui fument ne devraient pas utiliser QUATERNA.

Les contraceptifs oraux NE PROTÈGENT PAS contre les infections transmises sexuellement (ITS), y compris le VIH/SIDA. Pour obtenir une protection contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane CONJOINTEMENT AVEC la prise d'un contraceptif oral.

QUATERNA produit une exposition hormonale annuelle plus élevée que celle obtenue avec des contraceptifs oraux mensuels classiques ayant une teneur similaire en œstrogènes et en progestatifs de synthèse (9 semaines additionnelles d'exposition œstrogènes/progestatifs combinés et 4 semaines additionnelles d'exposition œstrogènes seuls par année). Cette exposition accrue peut augmenter le risque de formation de caillots sanguins.

À quoi QUATERNA sert-il ?

QUATERNA est utilisé pour prévenir la grossesse chez les femmes de 18 ans ou plus. Pour pouvoir utiliser QUATERNA, les femmes doivent avoir eu leurs premières règles (ménarche).

Comment QUATERNA agit-il ?

QUATERNA est un contraceptif oral (pilule anticonceptionnelle) considéré comme combiné, car il contient deux hormones sexuelles féminines, le lévonorgestrel et l'éthinylestradiol. Il s'est

révélé très efficace dans la prévention de la grossesse lorsqu'il est utilisé conformément aux directives du professionnel de la santé.

Les contraceptifs hormonaux combinés tels que QUATERNA agissent de deux façons :

1. ils inhibent la libération mensuelle d'un ovule par les ovaires ;
2. ils modifient le mucus produit par le col de l'utérus, ce qui a pour effet de ralentir la progression des spermatozoïdes à travers ce mucus pour atteindre l'utérus.

Efficacité des contraceptifs oraux

Les contraceptifs oraux combinés ont un taux d'efficacité de plus de 99 % dans la prévention de la grossesse lorsque :

- la pilule est prise **DE LA MANIÈRE INDIQUÉE** et
- la quantité d'œstrogène est de 20 microgrammes ou plus.

Un taux d'efficacité de 99 % signifie que si 100 femmes prenaient des contraceptifs oraux pendant un an, l'une d'entre elles deviendrait enceinte. La probabilité de devenir enceinte augmente en cas d'utilisation inappropriée de QUATERNA.

Autres moyens de prévenir la grossesse

Il existe d'autres méthodes contraceptives. Elles sont généralement moins efficaces que les contraceptifs oraux. Cependant, lorsqu'elles sont bien utilisées, elles peuvent être suffisamment efficaces pour de nombreuses femmes.

Le tableau ci-dessous présente les taux de grossesse associés à diverses méthodes contraceptives, y compris l'absence de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes en un an.

Nombre de grossesse par 100 femmes par année

Contraceptif oral combiné	moins de 1 ou 2
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Condom avec mousse ou gel spermicide	1 à 6
Minipilule	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec mousse ou gel spermicide	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique (méthodes rythmiques), tout type de méthode	2 à 20

Les différences dans les taux de grossesse s'expliquent par le fait que certaines femmes ne sont pas aussi attentives et régulières qu'elles le devraient lorsqu'elles utilisent des contraceptifs oraux. Cette observation ne s'applique pas aux implants sous-cutanés ou aux DIU, ceux-ci étant implantés sous la peau ou dans l'utérus. Si vous faites attention et que vous utilisez votre méthode de contraception régulièrement, les taux de grossesse devraient être plus faibles. Certaines méthodes de contraception nécessitent plus d'effort que de simplement prendre un comprimé par jour.

Quels sont les ingrédients de QUATERNA ?

Ingrédients médicinaux

Comprimés bleu-vert pâle : Lévonorgestrel et éthinylestradiol

Comprimés jaunes : Éthinylestradiol

Ingrédients non médicinaux

Comprimés bleu-vert pâle : laque d'aluminium bleu AD&C n° 1, jaune D&C n° 10, lactose monohydraté, jaune AD&C n° 6, polacriline-potassium, et stéarate de magnésium.

Comprimés jaunes : alcool isopropylique (traces), cellulose microcristalline, d-alpha-tocophérol, lactose anhydre et monohydraté, laque d'aluminium jaune D&C n° 10, laque d'aluminium jaune AD&C n° 6/jaune soleil F.C.F, polacriline-potassium, povidone, et stéarate de magnésium.

QUATERNA est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Les comprimés QUATERNA se présentent en boîtiers de comprimés pour cycle prolongé. Au total, le distributeur contient 91 comprimés, dont 84 sont des comprimés bleu-vert pâle (contenant chacun 0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol), et 7 sont des comprimés jaunes (contenant chacun 0,01 mg d'éthinylestradiol).

Vous ne devez pas prendre QUATERNA si :

- vous avez des antécédents de caillots sanguins dans les jambes ou dans une autre partie du corps, ou vous présentez actuellement un tel problème ;
- vous avez des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de crise cardiaque, ou de coronaropathie (dont l'angine de poitrine) ou d'une affection qui pourrait être un signe avant-coureur d'AVC (comme un mini-AVC ou un AVC régressif de faible intensité) ;
- vous avez une valvulopathie avec complications ;
- vous présentez les facteurs de risque de caillots sanguins suivants :
 - hypertension grave
 - diabète avec complications
 - anomalie connue de la coagulation sanguine, telle que :
 - mutation Leiden du facteur V
 - résistance à la protéine C activée (PCA)

- déficit en antithrombine III
- déficit en protéine C
- déficit en protéine S
- hyperhomocystéinémie
- mutation G20210A de la prothrombine
- anticorps antiphospholipides
- taux très élevés de cholestérol ou de triglycérides sanguins ;
- chirurgie lourde prévue ou imminente (des jambes, du bassin ou du système nerveux, entre autres) ;
- alitement prolongé ou incapacité à rester debout ou à vous mouvoir pendant une période prolongée ;
- tabagisme important (> 15 cigarettes par jour) et âge supérieur à 35 ans ;
- anomalie connue de la coagulation augmentant le risque de formation de caillots sanguins ;
- vous avez des antécédents de migraines avec aura focale (éclair lumineux, tache aveugle ou autres altérations de la vue) ou souffrez actuellement de telles migraines ;
- vous avez une maladie du foie ;
- vous avez une tumeur du foie (cancéreuse ou non) ou en avez déjà eu une ;
- vous avez la jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux) ou l'avez déjà eue. Il se peut que ce problème soit survenu durant une grossesse ou qu'il soit lié à des médicaments pris pendant cette période.
- vous êtes atteinte ou soupçonnez être atteinte d'un cancer du sein ou de l'utérus ou d'un autre cancer œstrogénodépendant ;
- vous avez des saignements vaginaux inhabituels de cause inconnue ;
- vous avez perdu la vue en raison d'une maladie des vaisseaux sanguins de l'œil ;
- vous êtes enceinte ou pensez l'être ;
- vous avez des antécédents de pancréatite (inflammation du pancréas) associée à des taux sanguins élevés de lipides ou souffrez actuellement de cette maladie ;
- vous êtes allergique à l'éthinylestradiol, au lévonorgestrel ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux de QUATERNA (voir **Quels sont les ingrédients de QUATERNA ?**) ;
- vous prenez des antiviraux contenant l'association glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir afin de traiter une infection par le virus de l'hépatite C (VHC).

Avant de prendre QUATERNA, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous :

- fumez ;
- avez des antécédents personnels de maladie du sein (comme une masse mammaire) ou des antécédents familiaux de cancer du sein ;

- faites de l'hypertension ;
- avez un taux de cholestérol élevé ;
- êtes diabétique ou avez des antécédents familiaux de diabète ;
- avez ou avez déjà eu une maladie cardiaque, hépatique ou rénale ;
- avez des antécédents de crises épileptiques ou de convulsions ;
- avez des antécédents de dépression ;
- souffrez de cholestase, maladie caractérisée par une diminution de l'écoulement de la bile du foie ;
- portez des lentilles cornéennes ;
- avez des fibromes utérins (tumeurs bénignes de l'utérus) ;
- allaitez ;
- souffrez de lupus érythémateux disséminé, maladie du système immunitaire affectant les articulations, la peau, les reins, les cellules du sang, le cerveau, le cœur et les poumons ;
- avez une maladie inflammatoire de l'intestin comme la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse ;
- présentez un syndrome hémolytique et urémique, affection qui survient en cas de dégradation anormale des cellules du sang, ces dernières obstruant les reins ;
- vous souffrez d'anémie falciforme, maladie affectant l'hémoglobine, cette molécule des globules rouges qui sert à transporter l'oxygène à travers l'organisme ;
- présentez des troubles des valvules cardiaques ou si votre rythme cardiaque est irrégulier ;
- avez reçu un diagnostic d'œdème de Quincke acquis ou héréditaire ou vous avez eu des enflures aux mains, aux pieds, au visage ou dans les voies respiratoires ;
- avez des antécédents d'une affection cutanée appelée chloasma (hyperpigmentation) ;
- êtes en surpoids ;
- avez des antécédents familiaux de problème de caillots sanguins, de crise cardiaque ou d'AVC.

Autres mises en garde pertinentes :

Caillots sanguins dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau

Les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux renfermant certaines hormones courent un risque accru de formation de caillots sanguins. Les caillots sanguins sont l'effet secondaire grave le plus fréquent des contraceptifs oraux. La première année d'utilisation constitue la période pendant laquelle le risque est le plus élevé. Le risque est également élevé chez les femmes qui recommencent à prendre leur contraceptif hormonal antérieur ou qui en adoptent un nouveau. Les caillots sanguins peuvent se former dans diverses parties du corps et peuvent entraîner la cécité ou un déficit visuel ; ils peuvent également provoquer des lésions à un membre, voire en causer la perte ou mener au décès.

Si l'un ou l'autre des symptômes mentionnés ci-dessous survient pendant que vous prenez QUATERNA, mentionnez-le immédiatement à votre professionnel de la santé, car il s'agit d'un signe de caillot sanguin.

- douleur cuisante dans la poitrine
- toux sanglante
- essoufflement soudain
- sensation douloureuse de constriction ou de lourdeur dans la poitrine
- battements cardiaques irréguliers
- apparition soudaine ou aggravation d'une céphalée intense
- sensation de plénitude gastrique
- vomissements
- étourdissements, difficulté à marcher
- évanouissement, crise épileptique
- anxiété, confusion
- modifications de la vue
- modifications de l'élocution
- douleur et/ou enflure du mollet
- faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe
- douleur soudaine, enflure et bleuissement léger ou rougissement d'un bras ou d'une jambe
- malaise irradiant dans le dos, la mâchoire ou l'estomac

Que vous preniez des contraceptifs hormonaux ou non, des caillots sanguins peuvent se former. Il peut aussi s'en former si vous êtes enceinte. Le risque est plus élevé chez celles qui utilisent des contraceptifs hormonaux combinés (CHC), QUATERNA compris, que chez celles qui n'en utilisent pas, mais il n'est pas aussi élevé que durant la grossesse. Demandez à votre professionnel de la santé quelles sont les options possibles.

Cancer

L'utilisation de contraceptifs oraux peut augmenter le risque de certains types de cancer, dont celui du sein, du col et du foie.

Cancer du sein : Le risque de cancer du sein augmente avec l'âge de la femme. Il est également plus élevé en cas d'antécédents familiaux de cancer du sein, c'est-à-dire si une autre femme de votre famille, votre mère ou une sœur par exemple, est atteinte du cancer du sein ou l'a déjà été. L'obésité, la nulliparité (le fait de ne pas avoir eu d'enfant) et une première grossesse à terme à un âge avancé sont d'autres facteurs qui augmentent le risque de cancer du sein.

Si vous avez actuellement un cancer du sein, ou si vous en avez déjà eu un, ne prenez pas de contraceptifs oraux, car les hormones qu'ils contiennent peuvent affecter certains types de cancer.

Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux peuvent courir un risque plus élevé de présenter un cancer du sein avant la ménopause. Ces femmes peuvent être des utilisatrices de longue date (plus de huit ans) ou des femmes qui ont commencé à utiliser des contraceptifs oraux à un âge précoce.

Chez un petit nombre de femmes, l'emploi de contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais qui n'a pas encore été diagnostiqué. Un diagnostic précoce peut toutefois réduire l'effet du cancer sur l'espérance de vie d'une femme. Malgré ce qui précède, les risques liés à l'emploi de contraceptifs oraux semblent être faibles. Vous devriez néanmoins vous faire examiner les seins une fois l'an par un professionnel de la santé.

Pendant la prise de QUATERNA, effectuez un auto-examen des seins. Si vous observez l'un des signes ci-dessous, consultez votre professionnel de la santé :

- capitonnage (dépression) de la peau
- modifications du mamelon
- masse visible ou palpable

Cancer du col : Le virus du papillome humain (VPH) est un facteur de risque important de cancer du col. Cependant, il se peut que le risque soit plus élevé chez les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux.

Cancer du foie : Le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) et les tumeurs hépatiques peuvent être liés à l'utilisation de contraceptifs oraux. Le risque de cancer du foie augmente avec la durée de l'utilisation. Les tumeurs hépatiques sont cependant d'une rareté extrême. Si vous ressentez une douleur intense ou si vous découvrez une masse dans votre abdomen, consultez votre professionnel de la santé immédiatement. N'utilisez pas QUATERNA si vous avez des antécédents de tumeurs hépatiques (cancéreuses ou non).

Maladie de la vésicule biliaire

Le risque d'affection de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale est plus élevé chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux. Le risque augmente avec la durée de l'utilisation, mais c'est au cours de la première année qu'il est le plus élevé.

Grossesse, allaitement, fausse-couche et avortement

Utilisation durant la grossesse : Les contraceptifs oraux ne doivent pas être utilisés durant la grossesse. Si vous êtes enceinte, cessez de prendre QUATERNA. Demandez à votre

professionnel de la santé de vous renseigner au sujet des risques que tout médicament pris durant la grossesse peut faire courir au bébé à naître.

Utilisation après un accouchement, une fausse-couche ou un avortement : Comme votre risque de caillots sanguins sera plus élevé, votre professionnel de la santé vous indiquera le bon moment pour commencer à utiliser QUATERNA après un accouchement, une fausse-couche ou un avortement.

Grossesse après la fin du traitement par QUATERNA : Lorsque vous cesserez de prendre QUATERNA, vous aurez vos règles. Attendez d'avoir les prochaines avant de devenir enceinte. De cette façon, il sera plus facile de déterminer la date de la conception. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quels sont les autres moyens de contraception que vous pourriez utiliser pendant cette période.

Allaitement : Si vous allaitez, consultez votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre des contraceptifs oraux. En attendant que votre bébé soit sevré, on recommande l'emploi d'une autre méthode de contraception que les contraceptifs oraux. Les hormones contenues dans ces contraceptifs peuvent réduire la quantité de lait maternel produite et sa qualité. Toutefois, tel pourrait ne pas être le cas si vous les prenez après avoir commencé à allaiter.

Affections cutanées

La prise de QUATERNA peut donner lieu à un chloasma, c'est-à-dire à l'apparition de taches jaunâtres à brunes sur la peau, en particulier sur le visage. Cette affection est plus susceptible de survenir si vous avez des antécédents de taches sur le visage pendant la grossesse, connues sous le nom masque de grossesse. Si vous avez déjà eu un chloasma, ou si vous en avez un actuellement, évitez de vous exposer trop longtemps au soleil pendant la prise de QUATERNA.

Chirurgie

Si vous êtes appelée à subir une chirurgie lourde, informez-en votre professionnel de la santé, car il se pourrait que vous deviez suspendre l'utilisation de QUATERNA quatre semaines auparavant. Il se pourrait ensuite que vous deviez attendre un certain temps après votre opération ou votre convalescence avant de recommencer à prendre QUATERNA. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quels sont les autres moyens de contraception que vous pourriez utiliser pendant cette période.

Saignements vaginaux

Attendez-vous à avoir plus de saignements ou de microrragies intermenstruels que si vous preniez des contraceptifs oraux par cycle de 28 jours. Durant le premier traitement par QUATERNA, vous pourriez avoir 20 jours ou plus de saignements ou microrragies inattendus

(hémorragies pendant la prise des comprimés roses). Ces saignements ou tachetures ont tendance à diminuer au cours des cycles ultérieurs. Ne cessez pas de prendre QUATERNA pour autant. Si les tachetures persistent pendant plusieurs jours, ou si vos pertes sont abondantes, consultez votre professionnel de la santé.

Pendant le traitement par QUATERNA, vos règles devraient avoir lieu au cours de la prise des comprimés jaunes. Si tel n'est pas le cas, ou si vous n'avez pas pris QUATERNA conformément aux directives de votre professionnel de la santé, faites un test de grossesse. Cela vous permettra d'écartier la possibilité que l'absence de règles soit due à une grossesse.

Bilan et examens

Avant de commencer à prendre QUATERNA, vous devrez subir certains examens et passer certains tests. Votre professionnel de la santé procédera à un examen physique, afin de vérifier vos seins, votre foie, vos bras et vos jambes. Il effectuera également un examen pelvien, comprenant un test de Papanicolaou. Il vous posera aussi quelques questions concernant vos antécédents personnels de santé ainsi que ceux de vos proches parents, prendra votre tension artérielle et fera faire des tests de sang.

Pendant le traitement comme tel, vous devrez consulter votre professionnel de la santé régulièrement, afin qu'il puisse identifier les effets secondaires associés à l'emploi de QUATERNA. Votre premier rendez-vous de suivi devrait avoir lieu environ trois mois après le début du traitement. Par la suite, vous devrez rencontrer votre professionnel de la santé au moins une fois l'an.

Si des épreuves de laboratoire sont prévues, assurez-vous d'informer votre professionnel de la santé que vous prenez QUATERNA, car les contraceptifs oraux peuvent avoir un effet sur certaines analyses de sang.

Si vous consultez un autre professionnel de la santé, faites-lui savoir que vous prenez QUATERNA.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Certains médicaments peuvent interagir avec les contraceptifs oraux (dont QUATERNA) et les rendre moins efficaces dans la prévention de la grossesse ou entraîner des saignements (tachetures ou métrorragies) inattendus. Les contraceptifs oraux peuvent eux aussi perturber l'action d'autres médicaments. Si vous prenez des médicaments ou des produits à base d'herbes médicinales susceptibles d'amoindrir l'efficacité de QUATERNA, vous devez alors utiliser une méthode de contraception barrière en sus.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec QUATERNA :

- médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, p. ex. la primidone, la phénytoïne, les barbituriques, la carbamazépine, la lamotrigine, l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, l'éthosuximide et le phénobarbital
- médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, p. ex. la rifampine et la rifabutine
- médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH, p. ex. le ritonavir et la névirapine
- antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes, p. ex. les pénicillines, les tétracyclines, le cotrimoxazole, l'ampicilline, la rifabutine, la rifampine, le chloramphénicol, le métronidazole, la néomycine, la nitrofurantoïne, les sulfamides et la troléandomycine
- médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'organe, p. ex. la cyclosporine
- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, p. ex. la griséofulvine
- millepertuis, herbe médicinale utilisée pour traiter la dépression et d'autres troubles
- médicaments utilisés pour abaisser les taux de cholestérol, p. ex. le clofibrate
- médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle élevée, p. ex. la guanéthidine, les bêtabloquants, la réserpine et le méthyldopa
- antidiabétiques et insuline (pour le traitement du diabète)
- médicaments utilisés pour favoriser la relaxation et le sommeil. p. ex. les benzodiazépines, les barbituriques, l'hydrate de chloral, le glutéthimide, le méprobamate, le chlordiazépoxyde, le lorazépam, l'oxazépam et le diazépam
- médicaments utilisés pour traiter la fièvre, la douleur ou l'inflammation, p. ex. la mépéridine, la prednisone, la phénylbutazone, l'acétaminophène, l'antipyrine et l'AAS
- médicaments utilisés pour traiter la dépression, p. ex. la clomipramine
- certains suppléments nutritionnels, dont la vitamine E, la vitamine B12 et l'acide folique
- antiacides
- antiviraux combinés contenant les associations glécaprévir/pibrentasvir et sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir, pour le traitement de l'hépatite C
- agonistes des récepteurs adrénérgiques de type α_2 , p. ex. la clonidine
- acide aminocaproïque, utilisé pour aider au traitement des hémorragies
- médicaments utilisés pour traiter les troubles pulmonaires, p. ex. la théophylline
- médicaments utilisés pour traiter les allergies, dont les antihistaminiques
- médicaments utilisés pour traiter les migraines
- médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins
- médicaments utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale, p. ex. les phénothiazines

Cette liste de médicaments susceptibles d'interagir avec QUATERNA n'est pas exhaustive. Pour plus amples renseignements sur les interactions médicamenteuses possibles, consultez votre professionnel de la santé.

Les antiacides peuvent affecter l'absorption de QUATERNA dans l'organisme. Si vous devez utiliser des antiacides, par exemple des TUMS, prenez-les 2 heures avant ou 2 heures après QUATERNA.

Les effets de la caféine et de l'alcool peuvent être plus prononcés, car les contraceptifs oraux modifient la façon dont ces produits sont métabolisés.

N'employez pas QUATERNA si vous souffrez d'hépatite C et que celle-ci est traitée par l'association glécaprévir/pibrentasvir ou par l'association sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, car la prise de ces agents en même temps que QUATERNA peut entraîner des problèmes hépatiques tels qu'une hausse de l'ALT. En général, le traitement par QUATERNA peut reprendre 2 semaines après la fin du traitement de l'hépatite C par l'une de ces associations, mais avant d'utiliser QUATERNA de nouveau, consultez votre professionnel de la santé.

Utilisation de QUATERNA :

1. LISEZ ATTENTIVEMENT LES INSTRUCTIONS QUI SUIVENT :
 - Avant de commencer à prendre les comprimés.
 - Chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.
2. Avec votre professionnel de la santé, décidez de l'heure la plus appropriée pour prendre votre premier comprimé. Il est important de prendre vos comprimés à peu près à la même heure chaque jour. Choisissez une heure facile à retenir.
3. Examinez votre boîtier de comprimés pour cycle prolongé. Le boîtier de comprimés QUATERNA pour cycle prolongé consiste en trois volets contenant des plaquettes renfermant 91 comprimés individuels. Parmi ces 91 comprimés, 84 sont de couleur bleu-vert pâle et renferment 2 hormones, et 7 sont de couleur jaune et contiennent 1 hormone. Le premier et le deuxième volets contiennent chacun 28 comprimés bleu-vert pâle. Le troisième volet contient 28 comprimés bleu-vert pâle et 7 comprimés jaunes (soit 35 comprimés en tout). Repérez sur la plaquette :
 - à quel endroit vous devez commencer à prendre les comprimés ;
 - dans quel ordre vous devez les prendre.
4. Votre professionnel de la santé vous indiquera de commencer la prise des comprimés le dimanche après le début de vos règles. Si vos règles débutent un dimanche, prenez votre premier comprimé ce jour-là.
5. Prenez 1 comprimé à peu près à la même heure chaque jour pendant 91 jours. Ensuite, commencez un nouveau boîtier de comprimés pour cycle prolongé le lendemain, **SANS MANQUER UNE SEULE JOURNÉE**. Vous devriez avoir vos règles au cours des sept derniers jours, lorsque vous prenez les comprimés jaunes. Vous devriez ainsi avoir des règles 4 fois par année.

6. Prise de QUATERNA

- Prenez QUATERNA exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Prenez votre comprimé à peu près à la même heure chaque jour. Pour éviter d'oublier, associez la prise de vos comprimés à une activité régulière, comme les repas ou le coucher.
- Commencez à prendre QUATERNA le premier dimanche suivant le début de vos règles. Si vos règles débutent un dimanche, prenez votre premier comprimé ce jour-là.
- Prenez QUATERNA selon le schéma suivant :
 - Prenez 1 comprimé bleu-vert pâle quotidiennement, pendant 84 jours consécutifs. Vous devez toujours entamer une plaquette par les comprimés bleu-vert pâle. Vous devez toujours prendre les comprimés bleu-vert pâle en premier.
 - Prenez ensuite 1 comprimé jaune pendant 7 jours consécutifs.
 - Après avoir pris le dernier comprimé jaune, commencez tout de suite la plaquette suivante le lendemain, sans interruption entre les deux.
- Assurez-vous de prendre tous les comprimés de chaque plaquette.
- Ne sautez pas de comprimés, même si vous avez de petites pertes sanguines ou des saignements intermenstruels ou que vous avez mal au cœur.
- Ne sautez pas de comprimés même si vous n'avez pas de relations sexuelles très souvent.
- Lors des 7 premiers jours de votre premier cycle de QUATERNA, utilisez une autre méthode contraceptive barrière en sus (comme l'emploi de condoms).

QUATERNA pourrait être moins efficace pour prévenir la grossesse si vous :

- sautez des comprimés ;
- ne prenez pas vos comprimés comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué ;
- avez des problèmes gastro-intestinaux tels que vomissements ou diarrhée ;
- prenez certains médicaments.

Si tel est votre cas, utilisez une autre méthode de contraception, comme des condoms (méthode barrière), en sus de QUATERNA, jusqu'à ce que vous commenciez une nouvelle plaquette. Si vous n'êtes pas certaine de savoir quoi faire, demandez conseil à votre professionnel de la santé.

Il se peut que vous remarquiez des saignements ou de légères pertes au cours des premiers mois d'utilisation de QUATERNA. N'arrêtez pas de prendre vos comprimés même si vous avez des saignements irréguliers. Si les saignements persistent plus de quelques jours, consultez votre professionnel de la santé.

Si vous n'avez pas vos règles pendant la période où vous prenez les comprimés jaunes, consultez votre professionnel de la santé ; vous pourriez être enceinte.

Si vous vomissez moins de 4 heures après la prise d'un comprimé bleu-vert pâle, prenez-en un nouveau le plus tôt possible, de préférence dans les 24 heures précédant l'heure de la dose habituelle. Prenez ensuite le prochain comprimé au même moment que d'habitude. S'il s'est écoulé plus de 24 heures depuis la prise de votre dernier comprimé, reportez-vous à la rubrique « [Dose oubliée](#) » ci-dessous pour plus d'instructions.

Passage d'un autre type de contraceptif à QUATERNA :

- Lorsque vous changez de contraceptif, utilisez toujours une méthode barrière additionnelle (comme des condoms) au cours des 7 premiers jours pendant lesquels vous prenez QUATERNA.
- Si vous passez d'un autre contraceptif oral combiné à QUATERNA, demandez à votre professionnel de la santé à quel moment vous devez commencer à prendre QUATERNA.
- Si vous passez de la minipilule (progestatif seul) à QUATERNA, commencez à prendre QUATERNA le lendemain.
- Si vous passez d'un contraceptif implanté à QUATERNA, commencez à prendre QUATERNA le jour même où l'implant est retiré.
- Si vous passez d'un contraceptif injectable à QUATERNA, commencez à prendre QUATERNA le jour où vous seriez censée recevoir votre prochaine injection.

Dose habituelle :

Prenez 1 comprimé bleu-vert pâle par jour. Une fois que vous aurez pris les 84 comprimés bleu-vert pâle, prenez 1 comprimé jaune par jour pendant 7 jours.

Surdosage :

Les symptômes de surdosage comprennent les manifestations suivantes :

- nausées ;
- vomissements ;
- sensibilité des seins ;
- étourdissements ;
- douleur abdominale ;
- somnolence, fatigue ;
- saignements vaginaux.

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de QUATERNA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre les comprimés bleu-vert pâle, vous pourriez devenir enceinte. Plus vous oubliez de comprimés bleu-vert pâle, plus la probabilité de grossesse augmente. Si vous oubliez un ou plusieurs comprimés bleu-vert pâle et que vous n'avez pas vos règles ce mois-là, cela signifie que vous pourriez être enceinte. Si cela se produit, parlez-en à votre professionnel de la santé.

L'oubli de comprimés peut entraîner des microrragies ou de légers saignements, même si vous compensez les comprimés omis.

Si vous oubliez plus d'un comprimé deux mois de suite, discutez avec votre professionnel de la santé de moyens qui pourraient vous aider à penser à prendre vos comprimés ou d'autres méthodes de contraception que vous pourriez utiliser.

Assurez-vous d'avoir toujours en main une méthode contraceptive de secours. Ce type de méthode, comme les condoms en latex ou en polyuréthane et les spermicides en mousse ou en gel, ne contiennent pas d'hormones. Une méthode de ce genre est nécessaire dans certaines situations ou si vous oubliez des comprimés. Si vous avez des doutes sur la nécessité d'utiliser une méthode contraceptive de secours, informez-vous toujours auprès de votre professionnel de la santé.

Si vous **OUBLIEZ 1** comprimé bleu-vert pâle :

1. Prenez le comprimé oublié dès que possible, puis prenez le prochain à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre 2 comprimés durant cette journée. Vous pourriez avoir de légères nausées les jours où vous prenez 2 comprimés pour compenser un oubli.
2. Continuez à prendre 1 comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez terminé la plaquette.

Si vous **OUBLIEZ 2** comprimés bleu-vert pâle de suite :

1. Prenez 2 comprimés le jour où vous vous rendez compte de votre oubli, puis 2 comprimés le jour suivant.
2. Prenez ensuite 1 comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez terminé la plaquette.
3. Utilisez une méthode barrière de secours (comme un condom ou un spermicide) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours suivant l'oubli des comprimés.

Si vous **OUBLIEZ 3** comprimés bleu-vert pâle **OU PLUS** de suite :

1. Ne retirez pas les comprimés oubliés de la plaquette, car vous ne devez pas les prendre. Continuez à prendre un comprimé par jour, comme l'indique la plaquette, jusqu'à ce qu'elle soit terminée. Par exemple, si vous recommencez à prendre les comprimés un jeudi, prenez le comprimé situé sous « jeudi » et ne prenez pas les comprimés oubliés précédents. Vous présenterez peut-être des saignements au cours de la semaine suivant l'oubli des comprimés.

2. Utilisez une méthode barrière de secours (comme un condom ou un spermicide) si vous avez des relations sexuelles dans les 7 jours suivant l'oubli des comprimés. **Si vous n'avez pas vos règles lorsque vous prenez les comprimés jaunes, cela signifie que vous pourriez être enceinte. Consultez votre professionnel de la santé immédiatement.**

Si vous **OUBLIEZ DE PRENDRE N'IMPORTE QUEL** des 7 comprimés jaunes :

1. Jetez les comprimés oubliés de manière sécuritaire.
2. Continuez à prendre 1 comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit vide.
3. Vous n'avez pas besoin d'utiliser une méthode contraceptive de secours.

Si vous n'êtes pas certaine du nombre de comprimés oubliés ou de leur couleur :

Consultez votre professionnel de la santé sur-le-champ.

Effets secondaires possibles de QUATERNA

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de QUATERNA. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- saignement ou microrragie intermenstruels
- nausées, vomissements, haut-le-cœur
- diarrhée, flatulence, constipation
- douleur abdominale, crampes ou ballonnement abdominaux
- migraine ou maux de tête intense
- variation du poids, modifications de l'appétit
- sensibilité mammaire
- bouffées vasomotrices
- étourdissements
- insomnie
- modification de la libido
- symptômes pseudo-grippaux (fièvre, toux, mal de gorge, écoulement nasal, sensation de fatigue)
- douleur dorsale et pelvienne
- crampes musculaires
- acné
- éruption cutanée
- infection ou inflammation des voies urinaires
- infection vaginale
- infections des voies respiratoires supérieures (rhume, bronchite, écoulement nasal, congestion nasale, mal de gorge)

- assombrissement de la peau, en particulier du visage
- aménorrhée (absence de règles ou métrorragie)
- difficulté à porter des lentilles cornéennes
- perte de cheveux

Certains de ces effets secondaires, en particulier les saignements et microrragies, les nausées, les vomissements ainsi que les haut-le-cœur peuvent s’amenuiser au cours des trois premiers mois d’utilisation du produit. Si le problème persiste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d’urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Caillot de sang dans l’œil : perte partielle ou complète soudaine de la vue ou vision double			✓
Altérations mammaires (masse/cancer du sein) : douleur et sensibilité, bosse, écoulement mammaire		✓	
Thrombose veineuse profonde (présence d’un caillot sanguin dans la jambe) : enflure d’une jambe ou d’un pied, jambe douloureuse ou sensible, difficulté à se tenir debout ou à marcher, sensation de chaleur dans la jambe, rougissement ou altération de la couleur de la peau de la jambe, douleur soudaine, enflure et léger bleuissement d’une extrémité			✓
Dépression (humeur triste persistante) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, modifications de l’appétit ou du poids, sentiment de n’être bon à rien, de culpabilité, de regret,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
d'impuissance ou de désespoir, évitement des activités sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou idées suicidaires. Si vous avez des antécédents de dépression, celle-ci pourrait s'aggraver			
Œdème : enflure inhabituelle des extrémités		✓	
Jaunisse (accumulation de bilirubine dans le sang) : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, urine foncée, selles pâles, démangeaisons généralisées			✓
Tumeur du foie : douleur abdominale, nausées ou vomissements ou présence d'une masse dans l'abdomen		✓	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : sensation douloureuse d'oppression ou de serrement dans la poitrine, douleur à la mâchoire, au bras gauche, entre les omoplates ou dans la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau froide et moite, transpiration, indigestion, anxiété, impression d'évanouissement imminent et possibilité de battements cardiaques irréguliers			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Embolie pulmonaire (présence d'un caillot sanguin dans les poumons) : douleur aiguë dans la poitrine, expectoration de sang ou essoufflement soudain			✓
Accident vasculaire cérébral : apparition ou aggravation soudaine d'un mal de tête intense, vomissements, étourdissements, évanouissement, trouble de la vue ou de l'élocution, ou faiblesse ou engourdissement du visage, du bras ou de la jambe			✓
Saignement vaginal inattendu		✓	
TRÈS RARE			
Cholécystopathie (maladie de la vésicule biliaire) : nausées, vomissements, douleur dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen, en particulier après les repas, perte d'appétit, fièvre		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Conservation :

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

Ne pas jeter les médicaments avec les eaux usées ou les déchets domestiques. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments en surplus. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

Pour de plus amples renseignements au sujet de QUATERNA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant www.mylan.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC.

Dernière révision 19 SEP 2024