

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

PrNEXTSTELLIS

Comprimés d'estérol monohydraté et de drospirénone

Comprimés de 15 mg d'estérol monohydraté et de 3 mg de drospirénone, administration orale

Contraceptif oral

Searchlight Pharma Inc.
1600, Notre-Dame Ouest, bureau 312
Montréal (Québec)
H3J 1M1

Date d'approbation initiale :
5 mars 2021

Date de révision :
20 décembre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 286306

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

S.O.	
------	--

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 MATIÈRES2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ4

1	INDICATION	4
1.1	Enfants	4
1.2	Personnes âgées	4
2	CONTRE-INDICATIONS.....	4
3	ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
4.1	Considérations posologiques	6
4.2	Dose recommandée et modification posologique	6
4.4	Administration	6
4.5	Dose oubliée	8
5	SURDOSAGE	10
6	FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	10
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1	Populations particulières	21
7.1.1	Femmes enceintes	21
7.1.2	Allaitement	21
7.1.3	Enfants.....	22
7.1.4	Personnes âgées	22
7.1.5	Indice de masse corporelle (IMC) :	22
8	EFFETS INDÉSIRABLES	22
8.1	Aperçu des effets indésirables	22
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	22
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 1 %).....	24
8.3.1	Effets indésirables des essais cliniques chez les enfants (< 16 ans)	25
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	25
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	25
9.3	Interactions médicament-comportement	26
9.4	Interactions médicament-médicament.....	26
9.5	Interactions médicament-aliment	32
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	33
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	33
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
10.1	Mode d'action	33
10.2	Pharmacodynamie	34
10.3	Pharmacocinétique	36

11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	38
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	38
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	39
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	39
14	ESSAIS CLINIQUES.....	40
	14.1 Essais cliniques par indication	40
15	MICROBIOLOGIE.....	43
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	43
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	47

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATION

NEXTSTELLIS (estérol monohydraté et drospirénone) est indiqué pour :

- la prévention de la grossesse.

1.1 Enfants

Enfants (< 16 ans) : L'innocuité et l'efficacité ont été étudiées chez les femmes âgées de 16 à 50 ans. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur les femmes de moins de 16 ans. Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. L'emploi de ce produit avant les premières règles n'est pas indiqué.

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

NEXTSTELLIS est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [« FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE »](#).

NEXTSTELLIS ne doit pas être utilisé chez les femmes présentant les pathologies suivantes :

- un épisode actuel ou des antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques (tels qu'une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire);
- une présence d'un facteur de risque grave ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose artérielle ou veineuse (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Facteurs de risque de thromboembolie veineuse \[TEV\] et d'athérosclérose thromboembolique \[ATE\]](#)), tels que :
 - l'hypertension;
 - la prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que la mutation Leiden du facteur V avec résistance à la protéine C activée (PCA), un déficit en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S, une hyperhomocystéinémie et la présence d'anticorps antiphospholipides (anticardioline, anticoagulant lupique), et la mutation de la prothrombine G20210A;
 - une dyslipoprotéinémie grave;
 - le diabète sucré avec atteinte vasculaire;
 - un âge avancé, notamment au-delà de 50 ans;
 - une obésité;
 - d'autres conditions médicales associées à une thrombose veineuse ou à d'autres événements vasculaires indésirables;

- des antécédents familiaux positifs (thromboembolie artérielle chez un frère ou une sœur, ou un parent, en particulier à un âge relativement jeune, par exemple avant 50 ans);
- une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale aux jambes ou au bassin, une neurochirurgie ou un traumatisme majeur;
- le tabagisme, en particulier chez les femmes de plus de 35 ans.
- un épisode actuel ou des antécédents de troubles cérébrovasculaires;
- un épisode actuel ou des antécédents d'infarctus du myocarde ou de maladie coronarienne;
- une cardiopathie valvulaire avec complications;
- des antécédents de prodromes de thrombose ou des prodromes de thrombose (p. ex., accident ischémique transitoire, angine de poitrine);
- une affection hépatique active, ou un épisode actuel ou des antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes;
- un carcinome du sein connu ou présumé;
- un carcinome de l'endomètre ou une autre néoplasie dépendante des estrogènes connu ou présumé;
- un saignement vaginal anormal d'étiologie inconnue;
- un ictère stéroïdo-dépendant, ictère cholestatique, antécédents d'ictère de grossesse;
- une quelconque lésion oculaire résultant d'une maladie vasculaire ophtalmique, telle qu'une perte partielle ou totale de la vision, ou un défaut des champs visuels;
- une grossesse confirmée ou présumée;
- un épisode actuel ou des antécédents de migraines avec aura focale;
- un épisode actuel ou des antécédents de pancréatite en présence d'hypertriglycémie grave;
- une insuffisance rénale;
- un dysfonctionnement hépatique;
- une insuffisance surrénalienne.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme augmente le risque d'événements cardiovasculaires graves associés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux. Ce risque augmente avec l'âge, particulièrement chez les femmes âgées de plus de 35 ans, et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Pour cette raison, NEXTSTELLIS ne doit pas être utilisé chez les femmes de plus de 35 ans qui fument (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

Les patients doivent être informés que les pilules contraceptives **NE PROTÈGENT PAS** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), notamment le VIH/SIDA. Pour obtenir une protection contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane **EN MÊME TEMPS** que la pilule anticonceptionnelle.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Femmes enceintes : NEXTSTELLIS ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes.

Atteinte de la fonction hépatique : aucune étude clinique n'a été réalisée avec NEXTSTELLIS chez les patients présentant une atteinte de la fonction hépatique. NEXTSTELLIS est contre-indiqué chez les femmes atteintes de maladies hépatiques modérées à graves.

Atteinte de la fonction rénale : NEXTSTELLIS n'a pas été spécifiquement étudié chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale. La drospirénone ayant une activité antiminéralocorticoïde, il existe un risque d'hyperkaliémie chez les patients à haut risque. NEXTSTELLIS est contre-indiqué chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée à grave.

Médicaments pris en concomitance : Veuillez consulter la section [**INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT**](#).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Prendre un comprimé par voie orale à la même heure chaque jour. Le taux d'échec peut augmenter si des doses sont oubliées ou si elles sont prises de manière incorrecte.

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

4.4 Administration

Chaque plaquette commence avec 24 comprimés actifs roses, suivis de 4 comprimés inertes blancs. Un comprimé rose contenant des hormones est pris chaque jour pendant 24 jours consécutifs, suivi d'un comprimé blanc sans hormones pendant 4 jours. Les comprimés doivent être pris à peu près à la même heure chaque jour. La plaquette suivante doit être entamée immédiatement après avoir terminé la précédente, le même jour de la semaine de la prise de la première plaquette, sans interruption et indépendamment de la présence ou de l'absence de saignement de sevrage. Les saignements de sevrage commencent généralement 2 à 4 jours après la prise du dernier comprimé rose, c'est-à-dire lors de la prise du deuxième, du troisième ou du quatrième comprimé blanc, et peuvent ne pas s'être terminés avant le début de la plaquette suivante.

Comment commencer à prendre le NEXTSTELLIS (en absence d'utilisation de contraceptif hormonal au cours du dernier mois)

La patiente peut commencer à prendre NEXTSTELLIS le premier jour de son cycle menstruel (c'est-à-dire le premier jour du flux menstruel) ou le premier dimanche après le début de ses menstruations. NEXTSTELLIS est efficace dès le premier jour de traitement si on commence à prendre les comprimés le premier jour du cycle menstruel. Si le premier comprimé de NEXTSTELLIS est pris après le premier jour du cycle menstruel, une méthode de contraception

barrière supplémentaire, comme un préservatif, est recommandée pendant les 7 premiers jours d'utilisation.

Comment effectuer la transition à partir d'un autre contraceptif oral combiné (COC)

La prise de NEXTSTELLIS doit être débutée le jour auquel la nouvelle plaquette du COC précédent aurait dû être entamée.

Comment effectuer la transition à partir d'une méthode progestative seule (micropilule, implant, injection) ou d'un dispositif intra-utérin hormonal (DIU)

La transition à NEXTSTELLIS peut être effectuée à tout moment en arrêtant la micropilule et en commençant NEXTSTELLIS le lendemain. Un implant ou un DIU peut être retiré n'importe quel jour et la prise de NEXTSTELLIS doit être commencée le même jour. Lors du passage d'un contraceptif injectable, NEXTSTELLIS doit être débuté le jour où l'injection suivante aurait dû être effectuée. Dans tous ces cas, il est conseillé d'utiliser, en plus, une méthode barrière fiable comme un préservatif jusqu'à 7 jours consécutifs après le début de la prise de comprimés actifs roses.

Après un avortement au premier trimestre

La prise de NEXTSTELLIS peut être démarrée immédiatement et aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

Après un accouchement ou un avortement au deuxième trimestre

Il est conseillé de débuter NEXTSTELLIS entre le 21^e et le 28^e jour après l'accouchement ou l'avortement au deuxième trimestre. Si vous commencez plus tard, il est conseillé de prévoir en plus l'utilisation d'une méthode de barrière fiable comme un préservatif jusqu'à 7 jours consécutifs après le début de la prise de comprimés actifs roses. Toutefois, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu sans contraception, une nouvelle grossesse doit être exclue ou les prochaines règles doivent commencer avant le début du traitement par NEXTSTELLIS. Lorsque les comprimés sont administrés pendant la période post-partum, il faut tenir compte du risque accru de maladie thromboembolique associé à la période post-partum.

Pour les femmes qui allaitent, voir la section [**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**](#).

En cas de pertes vaginales légères ou de saignement intermenstruel

Des saignements intermenstruels ou des pertes vaginales légères peuvent survenir chez les femmes prenant des COC, en particulier au cours des 3 premiers mois d'utilisation. Il est demandé à la patiente de poursuivre le même traitement. Ce type de saignement est généralement transitoire et sans importance; cependant, si le saignement est persistant ou prolongé, il est conseillé à la patiente de consulter son professionnel de la santé.

Si les saignements de sevrage ne se produisent pas

Bien qu'une grossesse soit peu probable, si NEXTSTELLIS est pris conformément aux instructions, en absence d'un quelconque saignement de sevrage, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Si la patiente n'a pas respecté le calendrier prescrit (a oublié un ou plusieurs comprimés, ou a commencé à les prendre un jour plus tard que prévu), la probabilité d'une grossesse doit être envisagée au moment de la première absence de règles et des mesures

diagnostiques appropriées doivent être prises. Si la patiente a respecté le régime prescrit et manque deux règles consécutives, une grossesse doit être exclue. Les contraceptifs hormonaux doivent être interrompus si la grossesse est confirmée.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux graves (par exemple vomissements ou diarrhée), il y a une possibilité que l'absorption des substances actives ne soit pas complète et des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises.

Si des vomissements surviennent dans les 4 heures suivant la prise du comprimé rose, le comprimé doit être considéré comme oublié et un nouveau comprimé doit être pris dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris dans les 24 heures suivant l'heure habituelle de prise du comprimé, dans la mesure du possible. Les comprimés suivants doivent ensuite être pris quotidiennement à l'heure habituelle.

Si plus de 24 heures se sont écoulées depuis la prise du dernier comprimé, les conseils concernant les comprimés oubliés s'appliquent (voir [DOSE OUBLIÉE](#)). Si un changement dans le calendrier normal de prise des comprimés n'est pas souhaité, un ou des comprimés roses supplémentaires peuvent être pris dans une autre plaquette.

4.5 Dose oubliée

Si vous n'êtes pas certaine du nombre ou de la couleur des comprimés oubliés, utilisez en plus une méthode de barrière fiable, comme un préservatif, en guise de solution de secours si vous avez des rapports sexuels jusqu'à ce que vous ayez pris des comprimés roses actifs pendant 7 jours consécutifs (voir la section Dose oubliée de la section INFORMATIONS SUR LES MÉDICAMENTS POUR LES PATIENTS).

Il convient d'informer la patiente qu'elle doit utiliser le tableau suivant si elle oublie une ou plusieurs de ses pilules contraceptives. Il faut lui dire de faire correspondre le nombre de comprimés oubliés (un comprimé ou deux comprimés ou plus) avec le jour de début approprié de son schéma posologique (début le dimanche ou un autre jour que le dimanche), comme indiqué ci-dessous. Le risque de grossesse augmente à chaque oubli de comprimé rose contenant des hormones.

Début le dimanche	Début un autre jour que le dimanche
Si vous oubliez un comprimé actif rose	
• Prenez le comprimé oublié dès que possible et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux comprimés le même jour. • Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit terminée.	• Prenez le comprimé oublié dès que possible et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux comprimés le même jour. • Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit terminée.

Si vous oubliez deux ou plusieurs comprimés actifs roses de suite	
<u>Du jour 1 au jour 17 :</u> • Prenez le dernier comprimé oublié dès que possible et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux comprimés le même jour. • Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit terminée (un ou plusieurs comprimés oubliés resteront dans la plaquette). • Utilisez une méthode de contraception de secours (comme un préservatif) si vous avez des rapports sexuels dans les 7 jours suivant l'oubli de comprimés. • Si vous avez oublié des comprimés entre le jour 1 et le jour 7 et que vous avez eu des rapports sexuels non protégés au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. <u>Du jour 18 au jour 24 :</u> • Prenez le dernier comprimé oublié dès que possible et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux comprimés le même jour. • Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche suivant. • Le dimanche, jetez la plaquette contenant les comprimés oubliés et commencez immédiatement une nouvelle plaquette. • Utilisez une méthode de contraception de secours (comme un préservatif) jusqu'à ce que vous ayez pris sept comprimés roses d'affilée. Il se peut que vous n'ayez pas vos règles ce mois-ci. <i>Si vous n'avez pas vos règles deux fois de suite, il faut envisager la possibilité d'une grossesse. Contactez votre médecin ou une clinique.</i>	<u>Du jour 1 au jour 17 :</u> • Prenez le dernier comprimé oublié dès que possible et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux comprimés le même jour. • Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit terminée (un ou plusieurs comprimés oubliés resteront dans la plaquette). • Utilisez une méthode de contraception de secours (comme un préservatif) si vous avez des rapports sexuels dans les 7 jours suivant l'oubli de comprimés. • Si vous avez oublié des comprimés entre le jour 1 et le jour 7 et que vous avez eu des rapports sexuels non protégés au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. <u>Du jour 18 au jour 24 :</u> • Prenez le dernier comprimé oublié dès que possible et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux comprimés le même jour. • Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'à épuisement des comprimés roses actifs. • Jetez les quatre comprimés blancs inertes et commencez immédiatement une nouvelle plaquette. • Utilisez une méthode de contraception de secours (comme un préservatif) si vous avez des rapports sexuels dans les 7 jours suivant l'oubli de comprimés. Il se peut que vous n'ayez pas vos règles ce mois-ci. <i>Si vous n'avez pas vos règles deux fois de suite, il faut envisager la possibilité d'une grossesse. Contactez votre médecin ou une clinique.</i>

Si vous oubliez un ou plusieurs comprimés blancs inertes
Sautez les jours où vous avez oublié de prendre la pilule et continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit terminée. Aucune méthode de contraception supplémentaire n'est requise.

5 SURDOSAGE

Sur la base de l'expérience générale avec les contraceptifs oraux combinés, les symptômes pouvant survenir en cas de surdosage sont : nausées, vomissements et saignements vaginaux. Il n'y a pas d'antidote et tout traitement ultérieur doit être symptomatique.

Dans une étude de pharmacologie clinique, 1 des 32 sujets sains recevant une dose supratherapeutique de 75 mg E4/15 mg DRSP (drospirénone) pendant 10 jours a présenté une thrombose veineuse profonde dans la partie inférieure de la jambe droite. La DRSP est un analogue de la spironolactone qui possède des propriétés antiminéralocorticoïdes. En cas de surdosage, les concentrations sériques de potassium et de sodium ainsi que les signes d'acidose métabolique doivent être surveillés.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés actifs roses	
	15 mg d'estérol monohydraté 3 mg de drospirénone	Amidon de maïs Dioxyde de titane (E171) Glycolate d'amidon sodique (type A) Huile de coton hydrogénée Hydroxypropylcellulose Hydroxypropylméthylcellulose Monohydrate de lactose Oxyde de fer rouge (E172) Povidone Stéarate de magnésium (E572) Talc (E553b)
	Comprimés inertes blancs	
	Aucun ingrédient actif	Amidon de maïs Dioxyde de titane (E171) Huile de coton hydrogénée Hydroxypropylcellulose Hydroxypropylméthylcellulose Monohydrate de lactose Stéarate de magnésium (E572) Talc (E553b)

Description

Les comprimés de NEXTSTELLIS 15 mg d'estérol monohydraté/3 mg de drospirénone sont des comprimés pelliculés roses, ronds, biconvexes, avec un logo en forme de goutte gravé sur une face.

Les comprimés inertes sont des comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, avec un logo en forme de goutte gravé sur une face. Les 4 comprimés inertes blancs ne contiennent pas de substances actives.

NEXTSTELLIS est disponible en plaquettes contenant 28 comprimés (24 comprimés roses d'estérol monohydraté actif en teneur de 15 mg/drospirénone en teneur de 3 mg et 4 comprimés blancs) dans une boîte en carton avec une pochette de stockage, une notice et des autocollants indiquant les jours de la semaine. Les comprimés sont conditionnés dans des plaquettes en PVC-aluminium.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Généralités

Les informations contenues dans cette section proviennent en principe d'études menées auprès de femmes ayant utilisé des contraceptifs oraux combinés contenant des concentrations d'estrogènes et de progestatifs plus élevées que celles couramment utilisées aujourd'hui. L'effet de l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux combinés (COC) avec des doses plus faibles d'estrogène et de progestatif administrées par voie orale reste à déterminer.

L'utilisation de COC a été associée à des risques accrus de plusieurs affections graves, notamment l'infarctus du myocarde, la thromboembolie, l'accident vasculaire cérébral, la néoplasie hépatique et la maladie de la vésicule biliaire, bien que le risque de morbidité et de mortalité graves soit faible chez les femmes en bonne santé sans facteurs de risque sous-jacents. Ce risque de morbidités et de mortalité augmente de manière significative s'il est associé à d'autres facteurs de risque tels que l'hypertension, les hyperlipidémies, l'obésité et le diabète. D'autres affections médicales qui ont été associées à des événements indésirables concernant le système circulatoire comprennent : le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, la maladie intestinale inflammatoire chronique (la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse), la drépanocytose, la cardiopathie valvulaire et la fibrillation auriculaire.

L'apparition ou l'aggravation des affections présentées ci-dessous ont été signalées durant la grossesse ou lors de la prise de COC, bien qu'un lien direct n'ait pas été clairement établi avec la prise de COC. Ces affections sont : porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, *herpes gestationis* et perte auditive liée à l'otospongiose.

Les patientes doivent arrêter le traitement dès les premières manifestations de :

- A. Troubles thromboemboliques ou cardiovasculaires** tels que : thrombophlébite, embolie pulmonaire, affection cérébrovasculaire, ischémie myocardique, thrombose mésentérique, proptose ou thrombose rétinienne.

- B. Les états qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire** (p. ex., immobilisation après un accident ou alitement pendant une longue maladie). D'autres méthodes non hormonales de contraception doivent être utilisées jusqu'à ce que l'utilisatrice reprenne ses activités normales. Pour l'utilisation de contraceptifs oraux lorsqu'une intervention chirurgicale est envisagée, voir Considérations péri-opératoires ci-dessous.
- C. Troubles visuels, partiels ou complets**
- D. Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques**
- E. Céphalée intense d'origine inconnue ou aggravation des migraines**
- F. Augmentation des crises épileptiques**

NEXTSTELLIS contient 3 mg de progestatif drospirénone (DRSP) qui possède une activité antiminéralocorticoïde, notamment le potentiel d'hyperkaliémie chez les patientes à haut risque, comparable à une dose de 25 mg de spironolactone. NEXTSTELLIS ne doit pas être utilisé chez les patientes présentant des pathologies prédisposant à l'hyperkaliémie (par exemple, insuffisance rénale, dysfonctionnement hépatique et insuffisance surrénalienne). Les femmes recevant un traitement quotidien à long terme pour des maladies ou des affections chroniques avec des médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique doivent faire vérifier leur taux de potassium sérique au cours du premier cycle de traitement. Les médicaments susceptibles d'augmenter le potassium sérique comprennent les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les diurétiques d'épargne potassique, l'héparine, les antagonistes de l'aldostérone et les AINS. Envisagez de surveiller la concentration sérique de potassium chez les patients à haut risque qui prennent un inhibiteur puissant du CYP3A4 à long terme et de manière concomitante. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 comprennent les antifongiques azolés (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole), les inhibiteurs de la protéase du VIH/VHC (par exemple, l'indinavir, le bocéprévir) et la clarithromycine (voir [Interactions médicament-médicament](#)).

Cancérogenèse et mutagenèse

Cancer du sein

Les femmes actuellement ou précédemment atteintes d'un cancer du sein ne doivent pas prendre NEXTSTELLIS, car le cancer du sein est une tumeur sensible aux hormones (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Pour le cancer du sein, l'âge et des antécédents familiaux marqués constituent les facteurs de risque les plus importants. Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme tardive. Les groupes de femmes à risque accru d'être atteintes d'un cancer du sein avant la ménopause sont les utilisatrices de longue date de contraceptifs oraux (plus de huit ans) et celles qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un nombre restreint de femmes, l'usage des contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué.

On devrait montrer aux femmes qui prennent des contraceptifs oraux la façon de pratiquer l'autoexamen des seins. Elles doivent prévenir leur médecin dès qu'elles décèlent une masse quelconque. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé, car si un cancer du sein apparaît, les médicaments contenant de l'estrogène peuvent provoquer une progression rapide du cancer.

Cancer du col de l'utérus

Pour le cancer du col de l'utérus, le facteur de risque le plus important est une infection persistante à papillomavirus humain (PVH). Des études épidémiologiques ont indiqué que l'utilisation à long terme des COC contenant de l'éthinylestradiol (> 5 ans) peut apporter une contribution supplémentaire à ce risque accru, mais une controverse persiste quant à savoir dans quelle mesure cette constatation serait attribuable à des facteurs confusionnels, tels que le dépistage cervical ou les comportements sexuels. Aucune donnée épidémiologique sur le risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de NEXTSTELLIS n'est disponible.

Tumeurs hépatiques

Les femmes ayant un épisode actuel ou des antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes ne doivent pas utiliser NEXTSTELLIS (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Il peut exister un lien entre les contraceptifs oraux et le carcinome hépatocellulaire. Le risque semble augmenter avec la durée d'utilisation des contraceptifs hormonaux. Toutefois, le risque imputable (l'incidence excédentaire) de cancers du foie chez les utilisatrices de contraceptifs oraux est extrêmement faible. Une tumeur hépatique doit être envisagée dans le diagnostic différentiel lorsque des douleurs abdominales supérieures graves, une hypertrophie du foie ou des signes d'hémorragie intra-abdominale surviennent chez les femmes prenant des COC.

Cardiovasculaire

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

Thromboembolie veineuse (TEV)

L'utilisation d'un contraceptif oral combiné (COC), quel qu'il soit, comporte un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV) par rapport à sa non-utilisation. Le risque accru de thromboembolie veineuse (TEV) est plus élevé au cours de la première année où une femme utilise un contraceptif oral combiné ou recommence à utiliser le même COC ou un COC différent. Les données d'une vaste étude de cohorte prospective à trois volets portant sur des COC contenant de l'EE (éthinylestradiol) suggèrent que ce risque accru est principalement présent au cours des trois premiers mois. La TEV engage le pronostic vital et est mortelle dans 1 à 2 % des cas.

Globalement, le risque de thromboembolie veineuse (TEV) chez les utilisatrices de contraceptifs oraux à faible teneur en estrogènes (< 50 mcg d'éthinylestradiol) est 2 à 3 fois plus élevé que chez les non-utilisatrices de COC qui ne sont pas enceintes et reste inférieur au risque associé à la grossesse et à l'accouchement. Chez les femmes qui n'utilisent pas de COC et qui ne sont pas enceintes, environ 1 à 5 sur 10 000 développeront une thromboembolie veineuse (TEV) au cours d'une période d'un an. Toutefois, ce risque est environ doublé, avec une fourchette de 3 à 9 sur 10 000 années-femmes pour les utilisatrices de COC. Les taux de thromboembolie veineuse (TEV) sont plus élevés pendant la grossesse (généralement de 5 à 20 pour 10 000 années-femmes) et sont particulièrement élevés chez les femmes qui en sont aux 12 premières semaines de la période post-partum (de 40 à 65 pour 10 000 années-femmes).

Sur la base des informations actuellement disponibles, les COC contenant la DRSP et de l'éthinylestradiol (EE) peuvent être associés à un risque plus élevé de thromboembolie veineuse que les COC contenant du lévonorgestrel, un progestatif, ou d'autres progestatifs. Les études épidémiologiques comparant le risque de thromboembolie veineuse (TEV) ont montré que le risque variait entre une augmentation nulle et une multiplication par trois. Cependant, on ne sait pas encore dans quelle mesure le risque de thromboembolie veineuse (TEV) associé au NEXTSTELLIS (une combinaison de monohydrate d'estérol et de drospirénone) se compare au risque associé aux COC à faible dose contenant du lévonorgestrel.

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

Symptômes de la TEV (sous forme de thrombose veineuse profonde)

Une TEV, se manifestant sous forme de thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou une embolie pulmonaire (EP), peut survenir lors de l'utilisation de tous les COC. Dans de très rares cas, des thromboses ont été signalées dans d'autres vaisseaux sanguins (par exemple, les veines et les artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétinienne) chez les utilisatrices de COC.

En cas de symptômes, il convient de conseiller aux femmes de consulter d'urgence un médecin et d'informer le professionnel de la santé qu'elles prennent un COC.

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

- gonflement unilatéral de la jambe et/ou du pied ou le long d'une veine de la jambe;
- douleur ou sensibilité dans la jambe qui peuvent être ressenties uniquement en position debout ou en marchant;
- augmentation de la chaleur dans la jambe affectée; peau rouge ou décolorée sur la jambe.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un essoufflement inexplicable ou d'une respiration rapide;
- toux soudaine pouvant provoquer une expulsion de sang;
- douleur thoracique aiguë qui peut s'aggraver avec une respiration profonde;
- sentiment d'anxiété;
- étourdissements ou vertiges graves;
- battement cardiaque rapide ou irrégulier.

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

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

Thromboembolie artérielle (TEA)

Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation de COC à un risque accru de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident vasculaire cérébral (par exemple, accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être mortels.

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

Symptômes de la TEA

Les symptômes d'un événement cérébrovasculaire peuvent inclure :

- engourdissement soudain ou faiblesse soudaine de la jambe, du bras ou du visage, notamment d'un côté du corps;
- difficulté soudaine à marcher, étourdissements, perte d'équilibre ou de coordination;
- confusion soudaine, difficulté d'élocution ou de compréhension;
- difficulté soudaine à voir d'un ou des deux yeux;
- céphalée soudaine, grave ou prolongée sans cause connue;
- perte de connaissance ou évanouissement avec ou sans crise.

Des symptômes temporaires suggèrent que l'événement est un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IDM) peuvent inclure :

- douleur, inconfort, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou de plénitude dans la poitrine, le bras ou sous le sternum;
- gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac;
- sensation d'être rassasié, d'avoir une indigestion ou d'étouffement;
- transpiration, nausées, vomissements ou étourdissements;
- faiblesse extrême, anxiété ou essoufflement;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Les symptômes historiques ou actuels de thromboembolie artérielle peuvent augmenter le risque d'infarctus du myocarde ou d'angine de poitrine. En cas de présence de l'un de ces symptômes est présent, il est recommandé d'arrêter les COC et d'en évaluer la cause (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Facteurs importants qui augmentent le risque de thromboembolie veineuse (TEV) et d'athérosclérose thromboembolique (ATE)

Le risque de complications thromboemboliques veineuses et le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident vasculaire cérébral chez les utilisatrices de COC peuvent augmenter considérablement chez une femme présentant des facteurs de risque supplémentaires, en particulier s'il existe plusieurs facteurs de risque (voir le Tableau 2).

NEXTSTELLIS est contre-indiqué si une femme présente de multiples facteurs de risque qui l'exposent à un risque élevé de thrombose veineuse et de thrombose artérielle (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). Si une femme présente plusieurs facteurs de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des facteurs individuels – dans ce cas, son risque total doit être pris en compte.

Tableau 2 : Facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TV) et d'athérosclérose thromboembolique (ATE)

Facteurs de risque	Commentaires
Tabagisme, en particulier chez les femmes de plus de 35 ans.	Il convient de conseiller aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un COC. Les femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer ne doivent PAS utiliser de COC, y compris NEXTSTELLIS.
Âge avancé, notamment au-delà de 50 ans.	Aucune donnée d'efficacité et d'innocuité de NEXTSTELLIS n'est disponible chez les femmes de plus de 50 ans.
Obésité.	Le risque augmente considérablement à mesure que l'IMC augmente ($> 30 \text{ kg/m}^2$). Il est particulièrement important de tenir compte de la présence concomitante d'autres facteurs de risque.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale aux jambes ou au bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : Une immobilisation temporaire, y compris un voyage en avion de plus de 4 heures, peut également être un facteur de risque de thromboembolie veineuse (TEV), en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé d'interrompre l'administration de COC (au moins quatre semaines à l'avance dans le cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le traitement qu'après deux semaines de reprise totale des activités. Une autre méthode de contraception doit être utilisée pour éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique doit être envisagé si NEXTSTELLIS n'a pas été arrêté au préalable.
Antécédents familiaux positifs (thromboembolie veineuse ou artérielle chez un frère, une sœur ou un parent, en particulier à un âge relativement précoce, par exemple avant 50 ans).	Si une prédisposition héréditaire est suspectée, la femme doit être orientée vers un spécialiste pour obtenir des conseils avant de décider d'utiliser un COC. Les facteurs biochimiques pouvant indiquer une prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle comprennent une résistance à la protéine C activée (APC), une hyperhomocystéinémie, un déficit en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S et la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipines, anticoagulant lupique).
Autres affections médicales associées à la TEV.	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.

Facteurs de risque	Commentaires
Autres affections médicales associées à des événements vasculaires indésirables.	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.
Hypertension.	Si une hypertension cliniquement significative et soutenue se développe pendant l'utilisation d'un COC, il est prudent pour le médecin de suspendre la prise des comprimés et de traiter l'hypertension.
Migraine.	Une augmentation de la fréquence ou de la gravité de la migraine lors de l'utilisation de COC (qui peut être le signe avant-coureur d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat.

Hypertension

Bien que de légères augmentations de la pression artérielle aient été signalées chez de nombreuses femmes prenant des COC, les augmentations cliniquement pertinentes sont rares. Aucune relation n'a été établie entre l'utilisation de COC et l'hypertension clinique. Toutefois, si une hypertension cliniquement significative et soutenue se développe pendant l'utilisation d'un COC, il est alors prudent pour le médecin de suspendre la prise des comprimés et de traiter l'hypertension.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Endocrinien/métabolisme

Diabète

Les contraceptifs oraux actuels à faible teneur en estrogène n'exercent qu'un effet minimal sur le métabolisme du glucose. Les femmes diabétiques ou ayant des antécédents familiaux de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pour déceler toute altération du métabolisme des glucides. Les femmes prédisposées au diabète peuvent utiliser les contraceptifs oraux à condition qu'elles puissent faire l'objet d'une étroite surveillance médicale. Les jeunes femmes atteintes de diabète, 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 d'œil, doivent faire l'objet d'un examen plus fréquent lorsqu'elles prennent des contraceptifs oraux.

Lipides et autres effets métaboliques

Une petite proportion des femmes prenant des contraceptifs oraux présenteront des modifications lipidiques indésirables. Une contraception alternative doit être utilisée chez les femmes présentant une dyslipoprotéinémie grave (voir également [CONTRE-INDICATIONS](#)). Les élévations des triglycérides plasmatiques peuvent mener à une pancréatite et à d'autres complications.

Gastro-intestinal

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

L'efficacité des COC peut être moindre en cas d'oubli de comprimés (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)), de troubles gastro-intestinaux pendant la prise active du comprimé (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)) ou de prise concomitante de médicaments (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Génito-urinaire

Saignements vaginaux

Les saignements vaginaux irréguliers et persistants doivent faire l'objet d'une investigation pour exclure une affection sous-jacente. Voir aussi la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction sexuelle/reproduction](#).

Fibromes

On doit surveiller de près les femmes ayant des fibromes (léiomyomes). Une augmentation soudaine du volume des fibromes, une douleur ou une sensibilité au toucher nécessitent l'interruption du traitement par contraceptifs oraux.

Hépatique/biliaire/pancréatique

NEXTSTELLIS est contre-indiqué chez les patientes présentant une maladie hépatique active ou des tests de la fonction hépatique anormaux (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Fonction hépatique

Une altération aiguë ou chronique de la fonction hépatique peut nécessiter l'arrêt des COC jusqu'à ce que les marqueurs hépatiques soient revenus à la normale.

Ictère

Arrêtez NEXTSTELLIS en cas d'ictère.

Une cholestase liée aux contraceptifs oraux peut survenir chez les femmes ayant des antécédents de cholestase liée à la grossesse. Les femmes ayant des antécédents de cholestase liée aux COC peuvent voir cette affection réapparaître lors d'une utilisation ultérieure de COC.

Hépatite C

La prudence est de mise lors de l'instauration d'un traitement par la combinaison médicamenteuse contre le virus de l'hépatite C (VHC) ombitasvir, paritaprévir, ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Au cours des essais cliniques menés auprès de patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, avec ou

sans dasabuvir, des élévations de l'alanine transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale sont survenues significativement plus fréquemment chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les COC. Voir la section [AUTRES INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT](#).

Maladies de la vésicule biliaire

Les patientes prenant des contraceptifs oraux ont un plus grand risque de développer une affection de la vésicule biliaire nécessitant une chirurgie au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après quatre ou cinq ans.

Immunitaire

Œdème de Quincke

Chez les femmes qui ont un œdème de Quincke héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber des symptômes d'œdème de Quincke.

Surveillance et tests de laboratoire

Examen médical et suivi

Avant d'utiliser des contraceptifs oraux, une anamnèse et un examen physique complets doivent être effectués, notamment une détermination de la tension artérielle et une consignation soignée des antécédents familiaux. De plus, des troubles du système de coagulation doivent être exclus si des membres de la famille ont souffert de maladies thromboemboliques (par exemple, thrombose veineuse profonde, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) à un jeune âge. Les seins, le foie, les extrémités et les organes pelviens doivent être examinés et un frottis de Papanicolaou (PAP) doit être effectué si la patiente a été sexuellement active.

Le premier examen de contrôle doit avoir lieu trois mois après la prescription des contraceptifs oraux. Par la suite, un examen doit être effectué au moins une fois par année, ou plus fréquemment si indiqué. À chaque visite annuelle, l'examen doit inclure les procédures qui ont été effectuées lors de la visite initiale, comme indiqué ci-dessus ou selon les recommandations du « Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs ».

Envisagez de surveiller la concentration sérique de potassium chez les patients à haut risque qui prennent un inhibiteur puissant du CYP3A4 à long terme et de manière concomitante.

Neurologique

Migraine et céphalée

L'apparition ou l'exacerbation d'une migraine ou l'apparition d'une céphalée inhabituelle récurrente, persistante ou intense, exigent l'interruption de la prise des COC et une étude des causes (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Ophtalmologique

Lors de l'utilisation de COC, des cas de thrombose vasculaire rétinienne ont été signalés, pouvant entraîner une perte partielle ou totale de la vision. En cas de signes ou de symptômes tels que des

modifications visuelles, l'apparition d'une proptose ou d'une diplopie, un œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétinienne, NEXTSTELLIS doit être arrêté et la cause immédiatement évaluée.

Parfois, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Considérations péri-opératoires

Il existe un risque accru de complications thromboemboliques chez les utilisatrices de COC après une intervention chirurgicale majeure. Si possible, les COC doivent être interrompus et remplacés par une méthode alternative au moins un mois avant une intervention chirurgicale élective majeure et pendant les périodes d'immobilisation prolongée. L'utilisation des COC ne doit pas être reprise pendant au moins deux semaines après une intervention chirurgicale élective majeure (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire](#)).

Psychiatrique

Dépression

Les femmes ayant des antécédents de troubles de l'émotivité, surtout de type dépressif, sont plus sujettes à une rechute si elles prennent des contraceptifs oraux. Dans les cas de rechute grave, l'essai d'une autre méthode de contraception devrait aider à déterminer s'il existe une relation de cause à effet. Les femmes atteintes du syndrome prémenstruel peuvent avoir une réaction variable aux contraceptifs oraux, allant de l'atténuation des symptômes à l'aggravation de l'affection.

Rénal

Rétention hydrique

Les contraceptifs hormonaux peuvent provoquer un certain degré de rétention hydrique. Ils doivent être prescrits avec prudence et uniquement sous surveillance attentive chez les patientes présentant des pathologies pouvant être aggravées par une rétention hydrique.

Santé sexuelle et reproductive

Retour à la fécondité

NEXTSTELLIS est indiqué pour la contraception orale. Après avoir cessé de prendre des contraceptifs oraux, la femme pourrait attendre au moins jusqu'aux premières menstruations normales avant d'envisager une grossesse pour permettre de déterminer la date de conception. Dans l'intervalle, une autre méthode de contraception devrait être utilisée.

Irrégularités au niveau des saignements

Comme avec tous les COC, des pertes vaginales légères ou saignements irréguliers peuvent survenir, en particulier au cours des premiers mois d'utilisation. Chez les femmes utilisant NEXTSTELLIS, la plupart de ces épisodes concernaient uniquement des pertes vaginales légères.

Si les irrégularités de saignement persistent ou surviennent après des cycles auparavant réguliers, des causes non hormonales doivent être envisagées et des mesures diagnostiques adéquates sont indiquées pour exclure une tumeur maligne ou une grossesse.

D'après les journaux des patientes issus de deux essais cliniques pivots sur NEXTSTELLIS, après le premier cycle, 14 à 21 % des femmes ont présenté des pertes vaginales légères ou des saignements imprévus par cycle de 28 jours, et environ 87 à 90 % des femmes utilisant le NEXTSTELLIS ont présenté des pertes vaginales légères/saignements de sevrage programmés.

Chez certaines femmes (10 à 13 %), les saignements de sevrage peuvent être absents pendant la phase de comprimé inerte. Si une absence de saignement de sevrage se produit et que NEXTSTELLIS a été pris conformément aux instructions décrites dans la section Posologie et administration, une grossesse est peu probable. Si NEXTSTELLIS n'a pas été pris conformément aux instructions, ou si deux saignements de sevrage consécutifs ne se produisent pas, une grossesse doit être exclue avant de poursuivre l'utilisation de NEXTSTELLIS.

Peau

Un chloasma peut parfois survenir chez les femmes qui prennent des COC, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une tendance au chloasma devraient éviter l'exposition au soleil et aux rayons ultraviolets quand elles prennent des COC.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

NEXTSTELLIS n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Si une grossesse survient pendant la prise de NEXTSTELLIS, la prise ultérieure doit être interrompue.

Des études chez les animaux ont montré des effets indésirables pendant la grossesse et l'allaitement (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Sur la base de ces données chez l'animal, des effets indésirables dus à l'action hormonale des composés actifs ne peuvent être exclus. Les données cliniques permettant de tirer des conclusions concernant l'innocuité de NEXTSTELLIS pendant la grossesse sont limitées.

Le risque accru de thromboembolie veineuse (TEV) pendant la période post-partum doit être pris en compte lors de la reprise du traitement par NEXTSTELLIS (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

7.1.2 Allaitement

De petites quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait maternel. La lactation peut être influencée par les COC, car ils peuvent réduire la quantité de lait maternel et en modifier la composition. Par conséquent, l'utilisation de COC ne doit pas être recommandée tant que la mère qui allaite n'a pas complètement sevré son enfant et une méthode contraceptive alternative doit être conseillée aux femmes souhaitant allaiter.

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

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

7.1.5 Indice de masse corporelle (IMC) :

L'innocuité et l'efficacité de NEXTSTELLIS chez les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) > 35 kg/m² n'ont pas été évaluées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Un risque accru des effets indésirables graves suivants a été observé chez les femmes utilisant des COC (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) :

- thromboembolie artérielle;
- infarctus du myocarde;
- embolie pulmonaire;
- accident vasculaire cérébral;
- accidents ischémiques transitoires;
- thrombose veineuse;
- affection hépatique.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés liés à NEXTSTELLIS sont la métrorragie, la ménorragie, la dysménorrhée, la céphalée, l'acné et la douleur/sensibilité mammaire.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Effets indésirables au médicament

Pour évaluer l'innocuité de NEXTSTELLIS pour l'indication proposée, les données de deux études de phase III (C301 et C302) et de trois études de phase II (C201, C202 et ES-C02) ont été regroupées. Ces études ont été menées auprès de femmes préménopausées en bonne santé âgées de 16 à 50 ans, avec une durée d'étude d'au moins trois cycles de 28 jours, et incluaient la posologie et le schéma thérapeutique de NEXTSTELLIS (E4/DRSP 15/3 mg, 24/4). L'analyse de sécurité a inclus des données de sécurité provenant de 3 790 sujets, dont un total de 3 575 sujets

ont été confirmés traités. Au total, 2 212 sujets ont terminé 13 cycles de traitement dans les deux études de phase III. Les sujets traités ont contribué à un total de 2 735 années-femmes (AF) ou 35 677 cycles d'exposition. Au sein de la population traitée, 3 181 femmes âgées de 16 à 35 ans ont contribué à 31 412 cycles, tandis que 394 femmes âgées de 36 à 50 ans ont contribué à 4 266 cycles. La population à l'étude pour l'innocuité (n = 3 790) comprenait également 215 sujets à qui le médicament à l'étude avait été remis, mais pour lesquels la prise réelle du médicament à l'étude n'avait pas été confirmée.

Environ 50 % des sujets ont signalé un événement indésirable lié au traitement (ÉILT), dont environ la moitié a été jugée comme étant liée à NEXTSTELLIS. Moins de 10 % des ÉILT ont entraîné un arrêt prématuré du traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 1 %) étaient : métrorragie (4,3 %), céphalées (3,2 %), acné (3,2 %), hémorragie vaginale (2,7 %), dysménorrhée (2,4 %), douleur mammaire (2,1 %), prise de poids (2,0 %), douleur/sensibilité mammaire (1,8 %), diminution de la libido (1,5 %), nausées (1,4 %), ménorragie (1,3 %) et sautes d'humeur (1,3 %).

Chez les sujets âgés de ≥ 16 à ≤ 35 ans, les distributions relatives des ÉILT étaient similaires à celles observées dans la population de tous les sujets.

Le Tableau 3 ci-dessous présente les événements indésirables liés au traitement (ÉILT) survenus chez au moins 1 % des sujets de l'analyse de l'innocuité et suspectés d'avoir une relation causale avec NEXTSTELLIS.

Tableau 3 : ÉILT observés chez ≥ 1 % des sujets par classe de systèmes d'organes et terme préféré (population de sécurité)

Classe de systèmes-organes Terme privilégié	ÉTUDES DE PHASE II et III 15 mg d'estérol monohydraté/3 mg de drospirénone (n = 3 790)	
	n	%
Tout événement indésirable lié au traitement	1 056	20,9
Troubles du système reproducteur et du sein	599	15,8
Métrorragie	162	4,3
Hémorragie vaginale	103	2,7
Dysménorrhée	92	2,4
Douleurs aux seins	79	2,1
Sensibilité mammaire	67	1,8
Ménorragie	51	1,3
Troubles gastro-intestinaux	138	3,6
Nausées	52	1,4
Troubles psychiatriques	211	5,6
Diminution de la libido	56	1,5
Sautes d'humeur	50	1,3
Troubles du système nerveux	170	4,5
Céphalée	123	3,2
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	155	4,1
Acné	122	3,2
Évaluations	122	3,2
Gain de poids	75	2,0

Classe de systèmes-organes Terme privilégié	ÉTUDES DE PHASE II et III 15 mg d'estérol monohydraté/3 mg de drospirénone (n = 3 790)	
	n	%
Troubles généraux et réactions au point d'administration	51	1,3

ÉILT = événement indésirable lié au traitement; n = nombre de sujets.

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

Arrêts de traitement en raison d'événements indésirables

Les raisons médicales de l'arrêt du traitement (n = 398, 10,5 %) comprenaient des ÉILT (N = 356, 9,4 %) et peuvent être divisées en ÉILT non liés aux saignements vaginaux (n = 250, 6,6 %) et liés aux saignements vaginaux (n = 106, 2,8 %). D'autres raisons médicales incluaient la grossesse (n = 41, 1,1 %) et le décès (n = 1, 0,03 %).

Les classes de systèmes d'organes les plus affectés par les ÉILT ayant conduit à des arrêts de traitement (≥ 1 %) étaient les troubles du système reproducteur et du sein (3,6 %), les troubles psychiatriques (2,7 %) et les troubles de la peau et du tissu sous-cutané (1,2 %). Les événements individuels ayant conduit à l'arrêt du traitement, mentionnés avec une fréquence de 0,2 % (équivalent à 6 sujets) ou plus, comprenaient par ordre de fréquence : métrorragie (1,1 %), acné (0,9 %), hémorragie vaginale (0,7 %), ménorragie (0,6 %), diminution de la libido (0,5 %), sautes d'humeur (0,5 %), prise de poids (0,4 %), altération de l'humeur (0,4 %), céphalées (0,4 %), dépression (0,2 %), irritabilité (0,2 %), douleurs mammaires (0,2 %), anxiété (0,2 %), menstruations irrégulières (0,2 %), dysménorrhée (0,2 %), douleurs abdominales (0,2 %), migraine avec aura (0,2 %), migraine (0,2 %) et nausées (0,2 %).

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

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertiges

Troubles oculaires : œil sec, vision floue, déficience visuelle

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale, colite, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulence, trouble de la motilité gastro-intestinale, reflux gastro-œsophagien, gonflement des lèvres, vomissements

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : douleur abdominale, douleur thoracique, fatigue, sensation anormale, hyperthermie, malaise⁽¹⁾, œdème, douleur

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Infections et infestations : vaginose bactérienne, infection à *candida*, cystite, infection fongique, infection génitale fongique, mastite, infection des voies urinaires, infection vaginale, candidose vulvo-vaginale, infection mycosique vulvo-vaginale

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : contusion, céphalée procédurale

Investigations : test de la fonction rénale anormal, sang dans les urines, diminution de l'hémoglobine, diminution de la ferritine sérique, augmentation de la glycémie, augmentation du potassium sanguin, augmentation de la pression artérielle, augmentation des enzymes hépatiques

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

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : maux de dos, gonflement des articulations, gêne au niveau des membres, spasmes musculaires, douleur aux extrémités

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) : fibroadénome du sein

Troubles du système nerveux : amnésie, étourdissements, migraine, paresthésie, somnolence

Grossesses, post-partum et affections périnatales : grossesse ectopique

Troubles psychiatriques : trouble anxieux⁽²⁾, dépression⁽³⁾, trouble émotionnel⁽⁴⁾, insomnie, nervosité, stress

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

Troubles du système reproducteur et du sein : saignement de sevrage anormal⁽⁵⁾, décoloration mammaire, masse mammaire⁽⁶⁾, gonflement mammaire, saignement coïtal, saignement utérin dysfonctionnel, dyspareunie, trouble de l'endomètre, troubles de la lactation, ménomérorragie, trouble du mamelon, kyste ovarien, douleur pelvienne, syndrome prémenstruel, hémorragie utérine, spasme utérin, pertes vaginales, trouble vulvo-vaginal⁽⁷⁾

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme, dyspnée

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, dermatite⁽⁸⁾, hirsutisme, hyperhidrose⁽⁹⁾, trouble de la pigmentation⁽¹⁰⁾, prurit, séborrhée, décoloration de la peau, affections cutanées⁽¹¹⁾, gonflement du visage, urticaire

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

- (1) y compris le malaise et la diminution de l'état de performance
- (2) y compris l'agitation, l'anxiété, le trouble d'anxiété généralisée et l'attaque de panique
- (3) y compris l'humeur dépressive, les symptômes dépressifs, les pleurs et la dépression
- (4) y compris les troubles émotionnels, la détresse émotionnelle et les pleurs
- (5) y compris les saignements de sevrage anormaux, l'aménorrhée, les troubles menstruels, les menstruations irrégulières, l'oligoménorrhée et la polyménorrhée
- (6) y compris la masse mammaire et la maladie fibrokystique du sein
- (7) y compris la mauvaise odeur vaginale, l'inconfort vulvo-vaginal, la sécheresse vulvo-vaginale, la douleur vulvo-vaginale, le prurit vulvo-vaginal et la sensation de brûlure vulvo-vaginale
- (8) y compris la dermatite et l'eczéma
- (9) y compris les sueurs nocturnes, l'hyperhidrose et les sueurs froides
- (10) y compris le chloasma et l'hyperpigmentation cutanée
- (11) y compris la peau sèche, l'éruption cutanée et le gonflement de la peau

8.3.1 Effets indésirables des essais cliniques chez les enfants (< 16 ans)

L'innocuité et l'efficacité de NEXTSTELLIS n'ont pas été établies chez l'enfant.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de contraceptifs oraux avec d'autres médicaments peut entraîner

des saignements intermenstruels et/ou une altération de la réponse à l'un ou l'autre agent. Il est important de vérifier tous les médicaments que prend une patiente, qu'ils soient sur ordonnance ou non, avant de lui prescrire des contraceptifs oraux.

Évaluation in vitro des interactions

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

Les transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OCT2, MATE1 et MATE2-K n'ont pas joué de rôle dans l'absorption cellulaire de l'E4. Bien qu'il ne puisse pas être totalement exclu que l'E4 agisse comme substrat pour l'OAT3, l'importance de l'OAT3 dans l'absorption cellulaire de l'interaction E4 est considérée comme étant faible et le risque d'une interaction médicamenteuse potentielle avec d'autres médicaments affectant le transporteur OAT3 devrait être limité.

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

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

9.3 Interactions médicament-comportement

Voir les **mis en gardes et précautions importantes** concernant le tabagisme.

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Des interactions de NEXTSTELLIS peuvent survenir avec des médicaments qui induisent des enzymes microsomales, ce qui peut entraîner une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et entraîner des saignements intermenstruels et/ou un échec de la contraception. L'induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée en quelques semaines. Après l'arrêt du traitement médicamenteux, l'induction enzymatique peut être maintenue pendant environ 4 semaines.

Plusieurs inhibiteurs de la protéase anti-VIH/VHC (par exemple, le ritonavir, le télaprévir, le bocéprévir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par exemple, la névirapine) ont été étudiés avec l'administration concomitante de contraceptifs hormonaux combinés oraux; des changements significatifs (augmentation ou diminution) de l'ASC moyenne de l'estrogène ou du progestatif ont été notés dans certains cas. L'efficacité et l'innocuité des

contraceptifs oraux peuvent être compromises. Les prestataires de soins de santé doivent se référer à l'étiquette de l'inhibiteur de protéase anti-VIH/VHC individuel pour plus d'informations sur l'interaction médicament-médicament.

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

Tableau 4 : Médicaments pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Mécanisme proposé	Intervention suggérée
Antiacides		Diminution de l'absorption intestinale des progestatifs.	Dose à 2 heures d'intervalle.
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation entérohépatique, hyperactivité intestinale.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire ou un autre médicament. Pour un traitement de longue durée, utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
	Rifabutine Rifampicine	Accélération du métabolisme des progestatifs. Accélération soupçonnée du métabolisme des estrogènes.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamidés Tétracyclines	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Perturbation de la circulation entérohépatique.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire ou un autre médicament.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux, augmentant le risque d'ictère cholestatique.	Pour un traitement de longue durée, utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.

Classe de composé	Médicament	Mécanisme proposé	Intervention suggérée
Anticonvulsivants	Carbamazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Topiramate	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Accélération du métabolisme des estrogènes et augmentation de la liaison des progestatifs et de l'éthinylestradiol à la globuline liant les stéroïdes sexuels.	Utiliser des contraceptifs oraux à dose plus élevée (50 mcg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
Hypocholestérolémiant	Clofibrate	Réduit les taux élevés de triglycérides et de cholestérol sériques; cela réduit l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
Inhibiteurs de la protéase du VHC	Bocéprévir Télaprévir	Reste à confirmer.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Ritonavir	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode de contraception non hormonale.
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Benzodiazépines Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire ou un autre médicament. Pour un traitement de

Classe de composé	Médicament	Mécanisme proposé	Intervention suggérée
			longue durée, utiliser une autre méthode de contraception non hormonale ou des contraceptifs oraux à dose plus élevée.
Autres médicaments	Analgésiques Antihistaminiques Préparations antimigraineuses Préparations à base de phénylbutazone Vitamine E	Une efficacité réduite des contraceptifs oraux a été signalée. Reste à confirmer.	

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

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

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol et d'acétaldéhyde.	Utiliser avec prudence.
Agents adrénorécepteur Alpha-II	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation et diminuent l'efficacité. Cependant, les contraceptifs oraux peuvent potentialiser l'action chez certains patients.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
Anticonvulsivants	Tous	Les estrogènes peuvent augmenter le risque de convulsions.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.
	Lamotrigine	Une diminution des taux de lamotrigine peut entraîner des crises convulsives.	Utiliser une autre méthode de contraception non hormonale.

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Médicaments antidiabétiques	Hypoglycémiant s oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent altérer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utilisez un contraceptif oral à faible dose d'estrogène et de progestatif ou une autre méthode de contraception non hormonale. Surveiller la glycémie.
Agents antihypertenseurs	Guanéthidine et méthyldopa	Le composant d'estrogène provoque une rétention du sodium, mais l'effet de l'E4 n'est pas encore connu. La progestérone n'a aucun effet.	Utiliser un contraceptif oral à faible dose d'estrogène ou une autre méthode de contraception non hormonale.
	Bêta-bloquants	Augmentation de l'effet du médicament (ralentissement du métabolisme).	Modifier la dose du médicament au besoin. Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Accélération du métabolisme et de la clairance rénale.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose du médicament.
	Antipyrine	Altération du métabolisme.	Diminuer la dose du médicament.
	ASA	Les effets de l'ASA (acide salicylique actif) peuvent être diminués par l'utilisation à court terme de contraceptifs oraux.	Les patientes recevant un traitement à long terme par l'ASA peuvent nécessiter qu'on augmente la dose.
Bêtamimétiques	Isoprotérénol	Les estrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Modifier la dose du médicament au besoin. L'arrêt des contraceptifs oraux peut entraîner une activité excessive du médicament.
Caféine		Les effets de la caféine peuvent être renforcés, car les contraceptifs oraux peuvent altérer le	Utiliser avec prudence.

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
		métabolisme hépatique de la caféine.	
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Leur action peut être antagonisée par les contraceptifs oraux contenant de la DRSP. La DRSP peut également augmenter le métabolisme du clofibrate.	Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation importante des taux sériques.	Il pourrait falloir diminuer la dose.
Cyclosporine		Il peut y avoir une augmentation de la concentration de cyclosporine et de l'hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourrait être nécessaire de diminuer la dose de cyclosporine.
Médicaments antiviraux à action directe (AAD)	Ombitasvir, paritaprévir, ritonavir, avec et sans dasabuvir	Il a été démontré qu'il était associé à des augmentations des taux d'ALAT de 5 à > 20 fois la limite supérieure de la normale chez les femmes en bonne santé et les femmes infectées par le VHC	Voir la section <u>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique</u>
Acide folique		Il a été signalé que les contraceptifs oraux altèrent le métabolisme de l'acide folique.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou de prendre un supplément.
Mépéridine		Possibilité d'une augmentation de l'effet analgésique et d'une dépression du SNC à la suite d'un ralentissement du métabolisme de la mépéridine.	Utiliser cette combinaison avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Tous les types de phénothiazine, de réserpine et	Les estrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémique de ces	Utilisation d'autres médicaments. Utiliser une autre méthode de contraception non

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
	de médicaments semblables	médicaments, mais l'effet de l'E4 n'est pas encore connu.	hormonale en cas de galactorrhée ou d'hyperprolactinémie.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Diazépam Lorazépam Oxazépam	Effet accru (accélération du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Diminution de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les taux de théophylline.
Antidépresseur tricyclique	Clomipramine (d'autres éventuellement)	Effets secondaires accrus : par exemple, dépression.	Utiliser avec prudence.
Vitamine B12		Il a été signalé que les contraceptifs oraux réduisent les taux sériques de vitamine B12.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou de prendre un supplément.

Interactions avec des médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique

Chez les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale, l'utilisation concomitante de la drospirénone et d'inhibiteurs de l'ECA ou d'AINS n'a pas montré d'effet significatif sur le potassium sérique. Néanmoins, l'utilisation concomitante de NEXTSTELLIS avec des antagonistes de l'aldostérone ou des diurétiques d'épargne potassique n'a pas été étudiée. Dans ce cas, le potassium sérique doit être testé lors du premier cycle de traitement. Voir [Mises en garde et précautions](#).

Au cours des essais cliniques menés auprès de patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, avec ou sans dasabuvir, des élévations de l'alanine transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale sont survenues significativement plus fréquemment chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC. Les femmes utilisant des médicaments contenant des estrogènes autres que l'éthinylestradiol présentaient un taux d'élévation de l'ALAT similaire à celles ne recevant aucun estrogène; cependant, en raison du nombre limité de femmes prenant ces autres estrogènes, la prudence est de mise en cas d'administration concomitante avec le schéma médicamenteux combiné ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir avec ou sans dasabuvir.

9.5 Interactions médicament-aliment

Il n'existe aucune interaction cliniquement pertinente entre l'estérol ou la drospirénone et l'apport alimentaire.

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Les produits à base de plantes médicinales contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire l'activité des enzymes hépatiques (cytochrome P450) et réduire ainsi l'efficacité des contraceptifs stéroïdiens. Cela peut aussi avoir pour conséquence des saignements intermenstruels.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les résultats des tests de laboratoire doivent être interprétés en sachant que la patiente prend un contraceptif oral. Les épreuves de laboratoire suivantes sont modifiées :

Tests de la fonction hépatique

Aspartate aminotransférase (ASAT) sérique - élévations diverses rapportées.
Phosphatase alcaline et gamma glutamine transaminase (GGT) - légèrement élevées.

Tests de coagulation

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

Tests de la fonction thyroïdienne

La liaison protéique de la thyroxine est augmentée comme l'indiquent les concentrations sériques totales de thyroxine accrues et la diminution de l'absorption de résine T3.

Lipoprotéines

De petites modifications dont la portée clinique n'a pas été démontrée peuvent survenir dans les fractions lipoprotéiniques du cholestérol.

Gonadotrophines

L'utilisation de contraceptifs oraux inhibe les taux de LH et de FSH. Attendez au moins deux semaines après l'arrêt des contraceptifs oraux pour les mesurer.

Tolérance au glucose

La tolérance au glucose par voie orale est restée inchangée ou a été légèrement diminuée.

Prélèvements de tissus

Lorsqu'on demande à un anatomopathologiste d'examiner un frottis vaginal ou un prélèvement obtenu par suite d'une intervention chirurgicale, on doit l'informer du fait que le prélèvement provient d'une femme qui prend des contraceptifs oraux.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

NEXTSTELLIS est un contraceptif oral combiné monophasique qui contient le progestatif drospirénone (3,0 mg) et l'estrogène estétrol monohydraté (15 mg). Les contraceptifs oraux combinés agissent en supprimant les gonadotrophines. Bien que le mécanisme principal de cette action consiste en l'inhibition de l'ovulation, les combinaisons d'estrogènes et de progestatifs produisent également un changement dans la glaire cervicale, dans l'endomètre utérin et dans la motilité et la sécrétion dans la trompe utérine.

La drospirénone est un analogue de la spironolactone avec une activité antiminéralocorticoïde. Des études précliniques chez les animaux et *in vitro* ont démontré que la drospirénone n'a pas d'activité androgénique, estrogénique, glucocorticoïde et antiglucocorticoïde. Des études précliniques sur des animaux ont également montré que la drospirénone a une activité antiandrogénique.

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

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

10.2 Pharmacodynamie

Réponse à la dose

La combinaison de doses d'estrogène et de progestatif dans NEXTSTELLIS était basée sur la fourniture d'un effet inhibiteur adéquat sur l'ovulation et d'un contrôle acceptable du cycle. Les COC agissent principalement en inhibant l'ovulation, tandis que l'activité ovarienne restante détermine la robustesse contraceptive, c'est-à-dire la vulnérabilité à la non-conformité ou aux interactions avec les conditions et les médicaments. Étant donné que le contrôle des saignements vaginaux est le principal déterminant de la tolérance des COC, il s'agit également d'un élément important pour le choix de la dose.

L'estérol est associé de manière liée à la dose à la suppression de l'activité ovarienne. L'estérol seul à des doses quotidiennes allant jusqu'à 20 mg n'est pas en mesure d'inhiber systématiquement l'ovulation, mais il augmente l'ampleur de la suppression ovarienne induite par la progestérone et contribue par conséquent à l'inhibition de l'ovulation induite par une combinaison d'estérol et de progestérone. Toutes les combinaisons contenant 5 mg ou plus de monohydrate d'estérol avec 3 mg de drospirénone assurent une inhibition de l'ovulation, mais pour un contrôle adéquat du cycle, plus de 10 mg de monohydrate d'estérol sont nécessaires. La combinaison optimale d'estérol et de drospirénone est celle contenant du monohydrate d'estérol/drospirénone 15/3 mg dans un régime 24/4, qui assure une inhibition complète de l'ovulation et le schéma de saignement vaginal le plus prévisible.

L'étude ES-C02 était une étude à répartition aléatoire, ouverte, multicentrique, de recherche de dose, conçue pour sélectionner la combinaison optimale d'estérol et de progestérone ou de lévonorgestrel pour le programme clinique de phase III, avec un groupe utilisant le valérate d'estradiol et le diénogest comme traitement de référence. Au total, 389 jeunes femmes volontaires en bonne santé (âge moyen 24,1 ans, intervalle : 18 à 35 ans) ont reçu l'un des cinq traitements pendant 6 cycles de traitement de 28 jours chacun. Les principaux critères d'évaluation de cette étude étaient l'évaluation des schémas de saignements vaginaux (contrôle

du cycle) par l'entremise du suivi de la survenue de pertes vaginales légères/saignements non programmés et de l'absence de saignements de sevrage. Les résultats de cette étude ont montré que l'incidence des sujets présentant des pertes vaginales légères/saignements non programmés était généralement plus faible dans les groupes E4/DRSP au cours des cycles primaires que dans les autres groupes de traitement. Au cours du cycle 6, le groupe E4/DRSP en teneur de 15 mg présentait la plus faible incidence (33,8 %) de pertes vaginales légères/saignements non programmés de tous les groupes. Aucun saignement de sevrage n'est survenu chez < 20 % des sujets dans tous les groupes de traitement E4. Au cycle 6, le groupe E4/DRSP à 15 mg avait la plus faible incidence (3,5 %) d'absence de saignement de sevrage de tous les groupes

Fonction endocrine, métabolisme et hémostasie

L'étude 201 était une étude monocentrique, à répartition aléatoire, ouverte, à trois volets visant à évaluer l'effet du monohydrate d'estérol (15 mg) en combinaison avec la drospirénone (3 mg) et de deux COC de référence contenant soit de l'éthinylestradiol (30 mcg) et du lévonorgestrel (150 mcg) ou de l'éthinylestradiol (20 mcg) et de la drospirénone (3 mg) sur la fonction endocrine, le contrôle métabolique et l'hémostasie pendant 6 cycles de traitement. Au total, 101 femmes en bonne santé ont fait l'objet d'une répartition aléatoire, dont 98 étaient âgées de 18 à 47 ans et avaient un IMC compris entre 18,3 et 30,0 kg/m².

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

Le traitement par la combinaison monohydrate d'estérol (15 mg)/drospirénone (3 mg) a entraîné de petites augmentations entre le début et le cycle 6 en ce qui concerne les protéines hépatiques telles que l'angiotensinogène et la CBG, la SHBG et la TBG. Il n'y a eu aucun changement apparent pour la protéine C réactive (CRP). De plus, le traitement par la combinaison monohydrate d'estérol (15 mg)/drospirénone (3 mg) a entraîné peu de changements entre le début et le cycle 6 dans les paramètres du profil lipidique tels que le cholestérol, le cholestérol HDL, le cholestérol LDL, la lipoprotéine-a et les triglycérides.

Il n'y a pas eu non plus de changements évidents entre le début et le cycle 6 en ce qui concerne les paramètres du métabolisme du glucose tels que les niveaux d'insuline et de glucose.

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

Fonction ovarienne et taille folliculaire

L'étude 202 était une étude monocentrique, à répartition aléatoire, ouverte, à deux volets visant à évaluer les effets de la combinaison monohydrate d'estérol (15 mg)/drospirénone (3 mg) et de la combinaison 20 mcg d'éthinylestradiol (EE)/3 mg de DRSP comme traitement de référence sur l'inhibition de la fonction ovarienne au cours du cycle de traitement 1 et du cycle de traitement 3.

Au total, 82 femmes âgées de 19 à 35 ans et ayant un IMC compris entre 18,6 et 34,9 kg/m² ont participé à l'étude. Le critère d'évaluation principal était le score de Hoogland au cycle de traitement 1 et au cycle de traitement 3 en fonction de la taille folliculaire évaluée par échographie transvaginale (TVUS) et des taux d'hormones endogènes : E2 sérique et progestérone sérique. Les résultats de l'étude 202 ont montré que l'inhibition de la fonction ovarienne était adéquate dans les deux groupes de traitement. Les scores globaux de Hoogland pour les deux traitements étaient similaires au cours du cycle de traitement 1. Cependant, dans le cycle de traitement 3, un pourcentage légèrement plus élevé (20 %) de sujets traités par la combinaison monohydrate d'estérol (15 mg)/drospirénone (3 mg) avaient un score de Hoogland de 4 par rapport aux sujets traités par la combinaison éthinylestadiol (EE) (20 mcg)/DRSP (3 mg) (4,9 %).

Électrophysiologie cardiaque :

Lors d'une étude d'évaluation de l'ECG à répartition aléatoire, à double insu, à doses multiples, en groupes parallèles, contrôlée par placebo et par placebo positif chez des femmes en bonne santé (N = 32/groupe de traitement), l'estérol (E4) en combinaison avec la drospirénone (DRSP), administrée à une dose thérapeutique de 15 mg d'E4/3 mg de DRSP du jour 1 au jour 10, suivie d'une dose supraphérogénique de 75 mg d'E4/15 mg de DRSP (5X multiple de la dose thérapeutique) du jour 11 au jour 20, n'a pas montré d'effets cliniquement pertinents sur l'intervalle QTc.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 6 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la combinaison estérol (15 mg)/drospirénone (3 g) chez les femmes en bonne santé

	C_{max} (ng/ml) Moyenne géométrique (% CV)	T_{max} (h) Médiane (intervalle)	t_{1/2} (h) Moyenne géométrique (% CV)	ASC₀₋₂₄ (ng •h/ml) Moyenne géométrique (% CV)
Dose unique				
E4	18,0 (47,1)	0,50 (0,50–2,00)	24,3 (37,7)	36,4 (27,7)
DRSP	32,4 (27,8)	1,50 (1,00–4,00)	32,9 (33,3)	224 (29,6)
Doses multiples (jour 14)				
E4	17,9 (75,2)	0,51 (0,50–2,00)	24,3 (26,3)	59,1 (23,5)
DRSP	48,7 (25,7)	1,00 (1,00–3,00)	34,2 (31,3)	519 (28,0)

ASC₀₋₂₄ = aire sous la courbe de 0 à 24 heures; C_{max} = concentration plasmatique maximale; % CV = coefficient de variation en pourcentage; DRSP = drospirénone; E4 = estérol; t_{1/2} = demi-vie d'élimination; t_{max} = temps de C_{max}

Absorption : La drospirénone est rapidement et presque complètement absorbée. Après l'ingestion de NEXTSTELLIS, des concentrations sériques maximales d'environ 48,7 ng/ml sont atteintes environ 1 à 3 h après une ingestion multiple. La biodisponibilité est comprise entre 76 et 85 %. Le taux d'absorption après un repas est légèrement inférieur à celui à jeun, et des concentrations maximales légèrement inférieures sont atteintes. Néanmoins, l'exposition globale à la drospirénone est similaire qu'un repas soit pris autour de la prise du comprimé de NEXTSTELLIS ou non.

L'estérol est rapidement absorbé après ingestion. Après la prise de NEXTSTELLIS, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de 17,9 ng/ml sont atteintes 0,5 à 2 heures après une ingestion unique.

Le taux d'absorption après un repas est légèrement inférieur à celui à jeun et des concentrations maximales plus faibles sont atteintes. Néanmoins, l'exposition globale à l'estérol est similaire

qu'un repas soit pris ou non. Après cette phase d'absorption initiale, des pics de réabsorption secondaire inférieurs sont observés en accord avec le recyclage entérohépatique.

Distribution : La drospirénone est liée à l'albumine sérique et ne se lie pas à la SHBG ni à la globuline de liaison aux corticostéroïdes (CBG). Seulement 3 à 5 % des concentrations sériques totales de la substance active sont présentes sous forme de stéroïde libre. Le volume apparent moyen de distribution de la drospirénone est de $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

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

Métabolisme : La drospirénone est largement métabolisée après administration orale. Les principaux métabolites plasmatiques sont la forme acide de la drospirénone, générée par l'ouverture du cycle lactone, et le 4,5-dihydro-drospirénone-3-sulfate, formé par réduction et sulfatation ultérieure. La drospirénone est également soumise au métabolisme oxydatif catalysé par le CYP3A4.

Après administration orale, l'estérol subit un métabolisme de phase II important pour former des conjugués de glucuronide et de sulfate. L'UGT2B7 est l'isoforme dominant de l'UGT intervenant dans la biotransformation de l'estérol en glucuronide direct. L'estérol subit une sulfatation, principalement par SUL1E1. Les deux principaux métabolites, l'estérol-3-glucuronide et l'estérol-16-glucuronide, ont une activité œstrogénique négligeable.

Élimination : Après administration orale de NEXTSTELLIS, les taux sériques de drospirénone diminuent avec une demi-vie d'élimination terminale observée autour de 34 heures. Le taux de clairance métabolique de la drospirénone dans le sérum est de $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. La drospirénone n'est excrétée qu'à l'état de traces sous forme inchangée. Les métabolites de la drospirénone sont excrétés dans les selles et l'urine selon un rapport d'excrétion d'environ 1,2 à 1,4. La demi-vie d'excrétion du métabolite dans l'urine et les fèces est d'environ 40 h.

La demi-vie d'élimination terminale de l'estérol a été observée à environ 24 heures dans des conditions d'équilibre. Après administration d'une solution unique administrée par voie orale de 15 mg de [14C]-estérol, environ 69 % de la radioactivité totale récupérée a été détectée sous forme de métabolites inactifs dans l'urine et 22 % dans les selles. Par conséquent, la majeure partie de l'estérol sera excrétée sous forme de métabolites ayant une activité œstrogénique négligeable.

Populations et états pathologiques particuliers

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

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

Sexe : Sans objet.

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

l'allaitement.

Polymorphisme génétique : Aucune donnée n'est disponible sur cette population.

Origine ethnique : Aucune donnée n'est disponible sur cette population.

Insuffisance hépatique : NEXTSTELLIS est contre-indiqué chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique. L'exposition moyenne à la drospirénone chez les femmes présentant une insuffisance hépatique modérée est environ trois fois plus élevée que l'exposition chez les femmes ayant une fonction hépatique normale. La demi-vie terminale moyenne de la drospirénone chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique modérée était 1,8 fois supérieure à celle des femmes ayant une fonction hépatique normale. Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet d'une maladie hépatique sur la pharmacocinétique de l'estérol.

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

Obésité : Aucune donnée disponible. Voir la section [Mises en garde et précautions](#) concernant l'obésité.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

Précautions particulières d'élimination

Tout produit médicamenteux non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur. L'estérol, une fois métabolisé et éliminé, n'a aucun effet œstrogénique dans l'environnement.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune requise.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : estétrol monohydraté

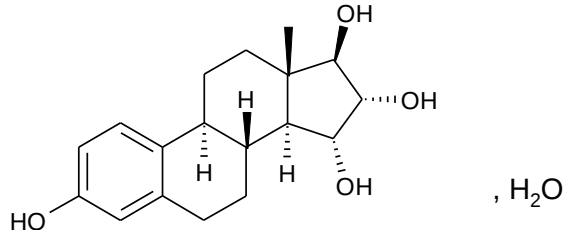
Nom chimique :

- Nom de l'UICPA (Union internationale de chimie pure et appliquée) : (8R,9S,13S,14S,15R,16R,17R)-13-méthyl-6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-décahydrocyclopenta[a]phénanthrène-3,15,16,17-tétrol monohydraté
- Autre(s) nom(s) chimique(s) :
 - Estra-1,3,5(10)-triène-3,15,16,17-tétrol (15 α ,16 α ,17 β) monohydraté
 - Estra-1,3,5(10)-triène-3,15 α ,16 α ,17 β -tétrol-monohydraté
 - 15 α -hydroxyestriol monohydraté
 - 3,15 α ,16 α ,17 β -tétrahydroxyestra-1,3,5(10)-triène monohydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₈H₂₄O₄.H₂O

322,40 g/mol (monohydrate d'estétrol)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description physique : l'estétrol est un solide cristallin blanc à blanc cassé.

Solubilité : l'estétrol est globalement peu soluble dans l'eau et les solutions aqueuses.

L'estétrol monohydraté est par ailleurs soluble dans le méthanol, l'éthanol, peu soluble dans l'acétone et légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle et l'acétonitrile.

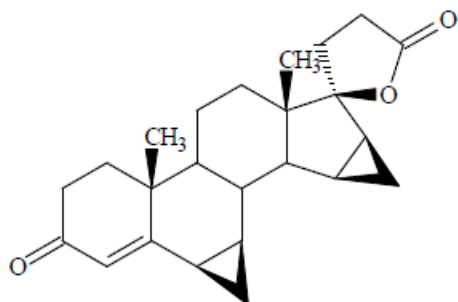
Point de fusion : 235-247 °C

Nom propre : drospirénone

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{24}H_{30}O_3$ et 366,49 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description physique : poudre cristalline blanche ou blanchâtre.

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

Point de fusion : la plage de fusion de la drospirénone se situe entre 198 °C et 203 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Prévention de la grossesse

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

Tableau 7 : Résumé de la conception et des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pivots

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée (cycles de 28 jours)	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)
302	Phase III, ouverte, à un seul bras, multicentrique (77 centres aux É.-U. et au Canada)	La combinaison estérol monohydraté/drospirénone 15/3 mg était fourni sous forme de comprimés dans des plaquettes thermoformées contenant 24 comprimés roses actifs et quatre comprimés inertes blancs. Administration orale une fois par jour, 24 comprimés actifs suivis de 4 comprimés inertes (intervalle de 4 jours sans hormones) 13 cycles consécutifs.	1 864 (toutes des femmes)	27,3 (16-50)
301	Phase III, ouverte, à un seul bras, multicentrique (69 centres en Europe et en Russie)	La combinaison estérol monohydraté/drospirénone 15/3 mg était fourni sous forme de comprimés dans des plaquettes thermoformées contenant 24 comprimés roses actifs et quatre comprimés inertes blancs. Administration orale une fois par jour, 24 comprimés actifs suivis de 4 comprimés inertes (intervalle de 4 jours sans hormones) 13 cycles consécutifs.	1 553 (toutes des femmes)	27,1 ans (18-49)

Dans l'étude 302, parmi les sujets âgés de 16 à 35 ans, environ 19,5 % étaient afro-américains/noirs et 26 % se sont déclarés hispaniques/latinos. Environ 22,5 % des sujets avaient un IMC ≥ 30 kg/m². Environ 58 % des sujets étaient des débutants et environ 17 % des sujets étaient de véritables nouveaux utilisateurs. La majorité des sujets (75,4 %) n'avaient jamais fumé et moins de 15 % étaient des fumeurs actuels. Dans l'étude 301, parmi les sujets âgés de 18 à 35 ans, environ 0,6 % étaient afro-américains/noirs et 0,8 % se sont déclarés hispaniques/latinos. Environ 5,5 % des sujets avaient un IMC ≥ 30 kg/m². Environ 40 % des sujets en étaient à leurs premiers traitements et environ 25 % des sujets étaient de véritables nouveaux utilisateurs. La majorité des sujets (77,8 %) n'avaient jamais fumé et moins de 20 % étaient des fumeurs actuels.

Résultats de l'étude

Indice de Pearl et analyse des tables de mortalité

Le critère d'efficacité principal était le nombre de grossesses sous traitement évaluées par l'indice de Pearl dans la population en ITT des femmes âgées de 16 à 35 ans dans l'étude C302 et de 18

à 35 ans dans l'étude C301, inclus, au moment de la sélection avec des cycles à risque (cycles dans lesquels aucune autre méthode de contraception et au cours desquels les sujets ont confirmé avoir eu des rapports sexuels). L'indice de Pearl inclut également les femmes qui n'ont pas pris le médicament correctement. L'analyse de la table de survie fournit un taux cumulé de grossesses sous traitement sur un an. Le critère d'efficacité secondaire incluait l'indice de Pearl dans la population en ITT globale.

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

Analyse primaire de l'indice de Pearl			
	Données regroupées (16-35 ans)	Étude 301 (18-35 ans)	Étude 302 (16-35 ans)
Nombre de sujets de l'étude avec au moins un cycle à risque	2 837	1 313	1 524
Grossesse sous traitement (n)*	31	5	26
Nombre de cycles à risque	26 455	13 692	12 763
Indice de Pearl (primaire) et IC à 95 %	1,52 (1,04, 2,16)	0,47 (0,15, 1,11)	2,65 (1,73, 3,88)
Analyse des tables de mortalité :			
- Taux cumulé de grossesses sous traitement sur 1 an (%) et IC à 95 %	1,28 (0,83, 1,73)	0,45 (0,19, 1,09)	2,06 (1,40, 3,04)
- Probabilité de protection contraceptive après un traitement allant jusqu'à 1 an	98,8 %	99,6 %	97,9 %
Analyse secondaire de l'indice de Pearl			
	Données regroupées (16-50 ans)	Étude 301 (18-50 ans)	Étude 302 (16-50 ans)
Nombre de sujets de l'étude avec au moins un cycle à risque	3 215	1 510	1 705
Grossesse sous traitement (n)*	33	5	28
Nombre de cycles à risque	30 286	15 849	14 437
Indice de Pearl (primaire) et IC à 95 %	1,42 (0,98, 1,99)	0,41 (0,13, 0,96)	2,52 (1,68, 3,64)

* Grossesses dont la date de conception estimée se situe dans la période de traitement : Du jour 1 (début de NEXTSTELLIS) au 7^e jour après la dernière prise de NEXTSTELLIS (qu'il s'agisse d'un comprimé actif ou inactif), inclus.

Indice de Pearl par sous-groupe d'IMC

Aucune association significative entre l'efficacité contraceptive et l'IMC n'a été notée. Dans l'étude C302 (étude États-Unis/Canada), des indices de Pearl (IC à 95 %) de 2,57 (1,57, 3,97) et 2,94 (1,08, 6,41) ont été calculés pour les sujets âgés de 16 à 35 ans avec un IMC < 30 kg/m² et un IMC compris entre 30 et 35 kg/m², respectivement.

Schéma de saignement

Dans les études regroupées 301 et 302, après une incidence initiale de 27,1 % au cours du cycle 1, l'incidence globale de pertes vaginales légères et/ou saignements non programmés variait entre 15 % et 20 % par cycle. La majorité des épisodes de pertes vaginales légères et/ou de saignements concernaient uniquement des pertes vaginales légères, ce qui implique qu'à chaque cycle, environ 90 % des sujets n'ont pas connu de saignement imprévu nécessitant l'utilisation de protections hygiéniques.

La prévisibilité des saignements vaginaux peut être exprimée par la survenue de saignements programmés, ou par son complément indésirable, l'absence de saignements programmés. L'absence de saignement programmé a été constatée chez 9,7 % à 11,3 % des sujets par cycle, ce qui implique que 88,7 % à 90,3 % des femmes ont eu leur saignement de sevrage programmé. Il y avait en moyenne 4,9 à 5,6 jours de pertes vaginales légères et de saignements programmés dans un cycle, constitués d'un nombre égal de jours de pertes vaginales légères et de saignements. Le nombre médian de jours de pertes vaginales légères et de saignements dans les épisodes programmés était de 4,0 à 5,0 jours.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Études à dose unique

L'estérol a montré une faible toxicité orale aiguë : une dose orale unique de 1 000 mg/kg a été bien tolérée chez les rates et les guenons.

Études à doses répétées

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

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

Espèce	N°/Groupe	Mode d'administration	Période de traitement	Dose (mg/kg/jour)
Toxicité à doses répétées (estérol seul)				
Souris	12F	Orale (gavage)	2 semaines	3; 10; 30
Souris	12F	Orale (gavage)	4 semaines	0,03; 0,3; 3; <u>30</u>

Souris	10F	Orale (gavage)	13 semaines	0,3, 1, 3, 10
Rat	10F	Orale (gavage)	4 semaines	0; 5; <u>15</u> ; 50; 150
Rat	10F	Orale (gavage)	13 semaines	0; 0,2; 0,6; 2; 6
Rat	20F	Orale (gavage)	26 semaines	0; 1,5; <u>5</u> ; 15
Singe	4F	Orale (gavage)	4 semaines	0; 5; <u>15</u> ; 20
Singe	6F	Orale (gavage)	13 semaines	0; <u>3</u> ; 10; 30
Singe	8F	Orale (gavage)	39 semaines	0; 1; <u>3</u> ; 10
Toxicité à doses répétées (estérol + drospirénone)				
Singe	5F	Orale (gavage)	13 semaines	<i>Estérol/drospirénone</i> 0/0; <u>3/0,6</u> ; 10/2; 30/6

La dose sans effet nocif observé (DSENO) la plus élevée est soulignée lorsqu'elle est déterminée.

Les résultats liés aux composés se limitaient généralement aux effets pharmacologiques attendus après l'administration d'un œstrogène exogène ou d'une combinaison œstrogène/progestatif.

Les changements observés après l'administration d'estérol seul comprenaient : changements dans le poids des tissus reproducteurs, généralement accompagnés d'observations macroscopiques et/ou microscopiques (souris, rats, singes); diminution minimale à modérée des paramètres des globules rouges (souris, rats, singes) et diminution des paramètres des globules blancs (rats); diminution du poids du thymus, associée à une atrophie lymphoïde (souris, rats, singes); augmentation du poids du foie (souris, rats) accompagnée de changements microscopiques et d'une diminution de la teneur en glycogène (singes); changements dans les glandes surrénales (souris, rats, singes). Aucune mortalité liée au traitement n'est survenue. Toutes les observations étaient cohérentes avec les propriétés œstrogéniques de l'estérol et montraient des signes de réversibilité à l'arrêt du traitement, bien que le retour complet aux valeurs de contrôle n'ait pas toujours été atteint.

Un spectre d'effets œstrogéniques, progestatifs et anti-minéralocorticoïdes liés au composé a été observé après l'administration de la combinaison à des singes femelles. L'hyperglycémie est considérée comme un événement indésirable et a été observée dans l'étude de toxicité à doses répétées avec la combinaison, à des concentrations significativement plus élevées que la dose thérapeutique humaine. De plus, à des expositions bien supérieures à la dose thérapeutique humaine, des modifications histologiques ventriculaires, sans effets cliniques, ont été observées chez les singes après administration répétée de la combinaison. Les modifications ventriculaires spontanées sont une observation courante chez la souche de singe utilisée dans l'étude et les observations sont peut-être liées au contexte génétique de ces singes.

La surveillance toxicocinétique a montré que, sur la base des valeurs de l'ASC₀₋₂₄, la dose sans effet indésirable observé (DSENO) la plus élevée déterminée chez les rats après 26 semaines de traitement (5 mg/kg/jour) et chez les singes après 39 semaines de traitement (3 mg/kg/jour) a conduit à une exposition systémique 12 fois et 5,5 fois plus élevée par rapport à l'exposition humaine à la dose thérapeutique. La DSENO déterminée chez les singes après 13 semaines de traitement avec la combinaison (3/0,6 mg/kg/jour) a conduit à une exposition systémique 8 fois plus élevée par rapport à l'exposition humaine à l'estérol à la dose thérapeutique.

Cancérogénicité

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

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

Les effets tumoraux de l'estérol chez la souris se sont manifestés par une incidence accrue de néoplasmes épithéliaux et stromaux dans l'utérus et le col de l'utérus à $\geq 0,25$ mg/kg/jour et une incidence accrue de néoplasmes des glandes mammaires et de l'hypophyse à la dose élevée (1 mg/kg/jour). Le traitement des rates par l'estérol a entraîné une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes des glandes mammaires uniquement à la dose élevée.

Les résultats prolifératifs néoplasiques et non néoplasiques observés avec l'estérol dans les glandes mammaires, l'utérus/col de l'utérus et l'hypophyse chez les souris et dans les glandes mammaires chez les rates étaient cohérents avec ses propriétés œstrogéniques.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec la combinaison estérol/drospirénone.

Génotoxicité

La mutagénicité de l'estérol a été étudiée *in vitro* dans les souches de *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA102 et dans la souche d'*Escherichia coli* WP2 *uvrA* à des concentrations allant jusqu'à 5 000 mcg/plaque. L'estérol a montré quelques indications d'un potentiel génotoxique faible et non reproductible uniquement dans la souche *Salmonella typhimurium* TA102. La pertinence clinique de cette observation *in vitro* est inconnue.

L'estérol n'a pas induit de mutations génétiques en l'absence ou en présence d'activation métabolique dans un test de lymphome de souris à des concentrations allant jusqu'à 1 mM.

Aucune activité génotoxique de l'estérol n'a été démontrée *in vivo* à des doses élevées (2 000 mg/kg). Le test du micronoyau de la moelle osseuse chez les rates après une administration orale unique de 2 000 mg/kg pour l'estérol était négatif. Dans un test Comet, l'estérol n'a induit aucun dommage à l'ADN ni aucune cytotoxicité dans le foie ou le duodénum des rates.

La drospirénone a donné un résultat négatif pour la génotoxicité dans la batterie standard de tests de génotoxicité ICH S2 (R1) et dans le test HGPRT. La drospirénone a augmenté la synthèse d'ADN non programmée dans les hépatocytes de rat, mais pas dans les hépatocytes humains. La pertinence clinique des observations sur les hépatocytes de rat est considérée comme discutable.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Le retour à la fertilité après l'arrêt du traitement par l'estérol a été démontré chez les rates (1,5 mg/kg/jour) et il n'y a eu aucun effet sur l'accouplement, la fertilité, les indices de gestation ou les données d'implantation.

L'estérol a induit une toxicité maternelle et une embryotoxicité (perte embryo-fœtale totale ou avortement) dans les études de développement embryo-fœtal chez les rates (3 mg/kg/jour) et le lapin ($\geq 0,15$ mg/kg/jour). Des retards de développement fœtal ont été observés chez les deux espèces, mais aucune preuve de propriétés tératogènes n'a été observée.

Lors d'une étude de développement pré/postnatal chez le rat, des difficultés de parturition et/ou une absence de mise bas ont été constatées ($\geq 0,5$ mg/kg/jour) entraînant une mortalité ou des sacrifices prématurés de femelles F0 et une viabilité réduite des petits au jour 4 après la mise bas.

Aucune observation notable n'a été observée chez les animaux F1, à l'exception d'une légère réduction du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire chez les mâles F1 ($\geq 0,5$ mg/kg/jour).

La drospirénone présente des propriétés inhibitrices de l'ovulation et une activité anti-androgénique, et devrait réduire la fertilité dans une étude dédiée. Les effets de l'estérol/drospirénone sur les cycles œstraux chez les guenons étaient réversibles.

La drospirénone administrée seule ou en combinaison avec l'éthinylestradiol (EE) administré à des rates gravides au cours de la dernière étape de la gestation a provoqué la féminisation des fœtus mâles en raison de ses propriétés anti-androgéniques. Par conséquent, la DRSP/l'éthinylestradiol (EE) a provoqué une réduction des performances de reproduction des animaux F1 à une dose de 45/0,45 mg/kg/jour.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

P^rNEXTSTELLIS

Comprimés d'estérol monohydraté et de drospirénone

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

Mises en garde et précautions importantes

- La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Le risque augmente avec l'âge, particulièrement chez les femmes de plus de 35 ans. Ce risque augmente également avec le nombre de cigarettes fumées. Pour cette raison, les femmes qui fument et qui ont plus de 35 ans ne doivent pas utiliser **NEXTSTELLIS**.
- La pilule anticonceptionnelle **NE PROTÈGE PAS** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/sida. Pour se protéger contre les ITS, il est conseillé d'utiliser des préservatifs en latex ou en polyuréthane **ET** de prendre votre pilule contraceptive.

Pour quoi **NEXTSTELLIS** est-il utilisé?

NEXTSTELLIS est utilisé pour prévenir la grossesse chez les femmes qui :

- ont entre 16 et 50 ans, et
- ont eu leurs premières règles (ménarche).

Comment **NEXTSTELLIS** agit-il?

NEXTSTELLIS est une pilule contraceptive. Il est considéré comme un contraceptif oral combiné. C'est parce qu'il contient deux hormones sexuelles féminines : le monohydrate d'estérol et la drospirénone. L'hormone estérol monohydratée est fabriquée à partir d'une source végétale. Il a été démontré que **NEXTSTELLIS** est efficace pour prévenir la grossesse lorsqu'il est pris conformément aux prescriptions de votre professionnel de la santé.

Les contraceptifs hormonaux combinés, comme **NEXTSTELLIS**, agissent de deux manières :

- pour arrêter la libération mensuelle d'un ovule par les ovaires
- pour modifier la glaire produite par votre col de l'utérus, ce qui a pour effet de ralentir la progression des spermatozoïdes à travers ce mucus pour atteindre l'utérus.

Efficacité de **NEXTSTELLIS** :

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

Les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 35 kg/m² n'ont pas fait l'objet d'une étude dans l'essai clinique. On ne sait pas dans quelle mesure NEXTSTELLIS préviendra la grossesse chez ces femmes.

Autres moyens de prévenir la grossesse

Il existe d'autres méthodes de contraception. Elles sont généralement moins efficaces que les contraceptifs oraux mais, lorsqu'elles sont bien appliquées, elles peuvent être suffisamment efficaces pour de nombreuses femmes. Le tableau suivant répertorie les taux de grossesse pour différents types de contraception. Le taux de grossesse est le nombre de femmes sur 100 qui tomberaient enceintes en un an.

Taux de grossesses par 100 femmes par année

Pilule combinée	moins de 1 à 3
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Préservatif et mousse ou gel spermicide	1 à 6
Minipilule	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec spermicide (gel ou mousse)	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique ou toute autre méthode rythmique	2 à 20
Aucune contraception	60 à 85

Il existe des différences dans ces taux de grossesse. Cela est dû au fait que toutes les femmes n'utilisent pas la contraception aussi soigneusement ou aussi régulièrement qu'elles le devraient. (Cette observation ne s'applique pas aux DIU puisqu'ils sont implantés dans l'utérus.) Si vous êtes prudente et utilisez régulièrement votre moyen de contraception, les taux de grossesse devraient être plus faibles. Certains types de contraception nécessiteront plus d'efforts que la prise d'une seule pilule par jour.

Quels sont les ingrédients dans NEXTSTELLIS?

Ingrédients médicinaux : monohydrate d'estérol et drospirénone

Ingrédients non médicinaux :

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

NEXTSTELLIS est disponible sous les formes posologiques suivantes :

- Comprimés roses : 15 mg d'estérol monohydraté et 3 mg de drospirénone.
- Comprimés blancs : sans principe actif

Ne prenez pas NEXTSTELLIS si :

- Vous êtes allergique à l'un des ingrédients de ce médicament;
- Vous avez ou avez eu un caillot sanguin dans les jambes (thrombose veineuse profonde), dans les poumons (embolie pulmonaire) ou ailleurs dans votre corps;
- Vous présentez les facteurs de risque suivants de caillots sanguins :
 - hypertension artérielle grave ou hypertension artérielle non contrôlée (hypertension);
 - troubles des caillots sanguins tels que :
 - mutation anormale du facteur V Leiden
 - résistance à la protéine C activée (APC)
 - déficit en antithrombine III
 - déficit en protéine C
 - déficit en protéine S
 - hyperhomocystéinémie,
 - mutation de la prothrombine G20210A
 - anticorps antiphospholipides
 - Vous avez une quantité inhabituelle de lipoprotéines dans votre sang;
 - vous souffrez de diabète avec complications;
 - vous êtes d'un âge avancé, par exemple, vous êtes une femme de plus de 50 ans;
 - vous avez trop de graisse corporelle (vous êtes obèse);
 - vous avez des antécédents familiaux de troubles de la coagulation sanguine;
 - vous avez subi ou subirez une intervention chirurgicale majeure (notamment au niveau des jambes, du bassin ou du système nerveux);
 - vous ne pouvez pas rester debout ou bouger pendant de longues périodes, y compris un alitement prolongé;
 - vous êtes une femme de plus de 35 ans et vous fumez;
- vous avez eu un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque;
- vous avez ou avez eu une maladie coronarienne (y compris l'angine de poitrine) ou une affection qui peut être un premier signe d'accident vasculaire cérébral (comme un mini-AVC, un petit accident vasculaire cérébral réversible, des douleurs thoraciques);
- vous avez une affection des valvules du cœur avec complications;
- vous avez des problèmes aux reins;
- vous avez des problèmes surrénaux;
- vous avez ou vous pourriez avoir un cancer du sein;
- vous avez un cancer de l'utérus ou un cancer sensible aux hormones;
- vous avez des saignements vaginaux inhabituels sans raison connue;
- vous avez une maladie du foie;
- vous avez ou avez des antécédents de tumeurs du foie (cancéreuses ou non cancéreuses);
- vous avez ou avez eu un ictère; C'est lorsque la peau ou le blanc des yeux deviennent jaunes. Cela peut être lié à d'autres médicaments que vous preniez ou peut être survenu pendant la grossesse;
- vous souffrez d'une maladie des vaisseaux sanguins de l'œil qui a entraîné une perte de vision;
- vous êtes ou pensez être enceinte;
- vous avez ou avez eu des migraines avec ou sans aura focale (éclairs lumineux, taches aveugles et autres troubles de la vision);
- vous avez ou avez eu une inflammation du pancréas (pancréatite) et des taux élevés de graisses dans votre sang (triglycérides).

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

- si vous avez des antécédents de dépression
- si vous avez des antécédents de troubles rénaux
- si vous avez des antécédents de problèmes de foie
- si vous avez des antécédents de problèmes surrénaux
- si vous êtes obèse
- si vous avez subi ou subirez une intervention chirurgicale majeure
- si vous souffrez d'hypertension
- si vous souffrez de diabète ou vous avez des antécédents familiaux de diabète
- si vous avez des migraines
- si vous avez une hépatite C et vous prenez des médicaments pour la soigner
- si vous avez des antécédents familiaux de troubles de coagulation
- si vous avez des fibromes utérins Ce sont des tumeurs bénignes de l'utérus
- si vous avez une affection intestinale inflammatoire comme la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse
- si vous souffrez de drépanocytose Il s'agit d'une maladie qui affecte l'hémoglobine, une molécule présente dans les globules rouges, qui transportent l'oxygène dans tout le corps
- si vous souffrez du syndrome hémolytique et urémique Il s'agit d'une dégradation anormale des cellules sanguines, qui obstrue le rein
- si vous êtes atteinte de lupus érythémateux disséminé C'est une maladie du système immunitaire
- si vous avez une cholestase. Il s'agit d'une affection dans laquelle le flux biliaire provenant du foie est diminué
- si vous avez des antécédents de convulsions ou souffrez d'épilepsie
- si vous souffrez d'une maladie appelée œdème de Quincke héréditaire ou si vous avez eu des épisodes de gonflement dans certaines parties du corps, comme les mains, les pieds, le visage, les yeux ou les voies respiratoires
- si vous avez des problèmes liés valvules du cœur et/ou un rythme cardiaque irrégulier
- si vous avez de la porphyrie. Il s'agit d'une maladie du pigment sanguin qui se transmet dans les familles (héréditaire)
- si vous avez des antécédents d'une affection cutanée appelée chloasma (hyperpigmentation)
- si vous suivez actuellement un traitement quotidien à long terme pour une maladie chronique avec l'un de ces médicaments :
 - anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pris à long terme et pour le traitement de l'arthrite ou d'autres problèmes
 - diurétiques d'épargne potassique
 - suppléments de potassium
 - inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II pour le traitement de l'hypertension artérielle
 - Héparine

Autres mises en garde à connaître :

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

Les femmes qui utilisent des contraceptifs contenant des hormones sont plus susceptibles de développer des caillots sanguins. Les caillots de sang constituent l'effet secondaire grave le plus courant de la pilule anticonceptionnelle. Le risque de caillots est le plus élevé au cours de la première année où une femme utilise un contraceptif hormonal. Le risque est également élevé si une femme recommence à utiliser la même contraception hormonale ou une nouvelle contraception. Des caillots peuvent se former dans de nombreuses zones du corps et peuvent entraîner la cécité ou une altération de la vision, ainsi que des lésions ou la perte d'un membre et la mort.

Pendant que vous prenez NEXTSTELLIS, si vous présentez l'un des symptômes ci-dessous, contactez immédiatement votre professionnel de la santé. Ce sont des signes de la présence de caillots sanguins.

- douleur aiguë à la poitrine
- crachats de sang
- essoufflement soudain
- douleur thoracique écrasante ou lourdeur thoracique
- battements cardiaques irréguliers
- maux de tête soudains, graves ou qui s'aggravent
- sentiment d'être rassasiée
- vomissements
- étourdissements, difficulté à marcher
- évanouissement, convulsions
- anxiété, confusion
- changements de la vision
- changements dans la parole
- douleur et/ou gonflement au niveau du mollet
- faiblesse ou engourdissement du visage, du bras ou de la jambe
- douleur soudaine, gonflement et légère décoloration bleue ou rouge d'un bras ou d'une jambe
- gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge ou l'estomac

Cancer :

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

Cancer du sein

Le risque de cancer du sein chez les femmes augmente avec l'âge. Ce risque augmente également s'il existe des antécédents familiaux de cancer du sein, c'est-à-dire si votre mère ou votre sœur a ou a eu un cancer du sein. D'autres facteurs qui augmentent votre risque de cancer du sein sont l'obésité, le fait de ne jamais avoir eu d'enfants ou d'avoir votre première grossesse à terme à un âge tardif.

Si vous souffrez actuellement d'un cancer du sein ou en avez déjà eu un par le passé, n'utilisez pas de pilule contraceptive. Les hormones contenues dans ces pilules peuvent affecter certains cancers.

Certaines femmes qui utilisent des pilules contraceptives peuvent avoir un risque plus élevé de développer un cancer du sein avant la ménopause. Ces femmes ont pu utiliser la pilule contraceptive pendant une longue période (plus de huit ans) ou ont pu commencé à l'utiliser à un âge précoce.

Chez certaines femmes, l'utilisation de pilules contraceptives peut accélérer la croissance d'un cancer du sein qui n'a pas encore été détecté. La détection précoce du cancer du sein peut réduire l'effet du cancer sur l'espérance de vie des femmes. Les risques de cancer du sein liés à l'utilisation de pilules contraceptives semblent faibles. Vous devriez toutefois demander à un professionnel de la santé d'examiner vos seins au moins une fois par an.

Pendant que vous prenez NEXTSTELLIS, vérifiez souvent vos seins. Consultez votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements, tels que :

- capitonnage ou affaissement de la peau,
- changements au niveau du mamelon, ou
- bosses que vous pouvez voir ou sentir.

Cancer du col de l'utérus

Les femmes qui utilisent la pilule contraceptive peuvent avoir un risque plus élevé de développer un cancer du col de l'utérus. Cependant, cela peut être dû à d'autres raisons, notamment une infection par le virus du papillome humain (VPH). Le VPH est un facteur de risque important pour le cancer du col de l'utérus. Il est toutefois possible que les pilules contraceptives orales puissent également provoquer de tels cancers.

Cancer du foie

Le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) et les tumeurs du foie peuvent être liés à la contraception orale. Le risque de cancer du foie augmente avec la durée d'utilisation de ces pilules. Cependant, les tumeurs du foie sont extrêmement rares. Si vous ressentez une douleur abdominale intense ou trouvez une grosseur dans votre abdomen, contactez immédiatement votre professionnel de la santé.

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

Maladies de la vésicule biliaire

Le risque de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale est plus élevé chez les femmes utilisant la pilule contraceptive.

Le risque est plus élevé au cours de la première année d'utilisation et augmente au fur et à mesure que ces pilules sont utilisées.

Saignements vaginaux

Des saignements intermenstruels ou pertes vaginales légères surviennent parfois chez les femmes qui prennent des pilules contraceptives, y compris NEXTSTELLIS. Il s'agit de sang provenant du vagin entre les règles. Cela se produit généralement au cours des premiers mois suivant le début de la prise de la pilule contraceptive. Si le saignement est abondant ou ne s'arrête pas, contactez votre professionnel de la santé.

Pendant que vous prenez NEXTSTELLIS, il est possible que vous n'ayez pas vos règles chaque mois. Si vous ne prenez pas NEXTSTELLIS comme indiqué par votre professionnel de la santé, vous devriez effectuer un test de grossesse. Cela permettra d'exclure que

l'absence de règles soit due à une grossesse.

Grossesse, allaitement, fausses couches et avortements :

Utilisation pendant la grossesse

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

Utilisation après une grossesse, une fausse couche ou un avortement

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

Grossesse après l'arrêt de NEXTSTELLIS

Vous aurez vos règles lorsque vous arrêterez d'utiliser NEXTSTELLIS. Attendez la fin de vos prochaines règles avant de tomber enceinte. Cela aidera à mieux dater la grossesse. Parlez à votre professionnel de la santé des autres formes de contraception que vous pouvez utiliser pendant cette période.

Allaitement

Si vous allaitez, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre la pilule contraceptive. D'autres types de contraception, au lieu de la pilule contraceptive, sont recommandés jusqu'à ce que votre bébé arrête d'allaiter. Les hormones contenues dans la pilule peuvent diminuer la quantité et la qualité de votre lait maternel. Toutefois, cela peut ne pas se produire si vous attendez que l'allaitement soit établi.

Affections cutanées

Un chloasma peut se développer pendant que vous utilisez NEXTSTELLIS. Cela apparaît sous forme de taches brun jaunâtre sur la peau, en particulier sur le visage. Cela est plus susceptible de se produire si vous avez déjà eu un chloasma gravidique. C'est à ce moment-là que ces taches apparaissent sur la peau du visage pendant la grossesse. C'est ce qu'on appelle communément « le masque de grossesse ». Si vous avez un chloasma ou en avez eu un, évitez une exposition excessive au soleil pendant que vous utilisez NEXTSTELLIS.

Intervention chirurgicale :

Informez également votre professionnel de la santé si vous devez subir une intervention chirurgicale. Vous devrez peut-être arrêter d'utiliser NEXTSTELLIS un mois avant l'intervention et pendant un alitement prolongé. Vous devrez peut-être attendre au moins deux semaines après la chirurgie avant de recommencer NEXTSTELLIS.

Examens de santé et analyses

Avant de commencer NEXTSTELLIS, vous devrez passer des examens et des tests. Votre professionnel de la santé procédera à un examen physique. Il ou elle examinera vos seins, votre foie, vos bras et vos jambes. Il ou elle procédera à un examen pelvien qui comprendra un frottis. Votre professionnel de la santé vous posera également quelques questions sur vos antécédents médicaux personnels et ceux de vos proches. Il ou elle mesurera également votre tension artérielle et effectuera des analyses de sang.

Pendant que vous prenez NEXTSTELLIS, vous devrez effectuer des examens réguliers avec votre professionnel de la santé. Votre premier contrôle devrait avoir lieu environ trois mois après

le début du traitement par NEXTSTELLIS. Par la suite, vous verrez votre professionnel de la santé environ une fois par an. Lors de ces visites, votre professionnel de la santé procédera à des examens physiques et internes. Il ou elle mesurera également votre tension artérielle et effectuera des analyses de sang.

Si vous devez subir des analyses de laboratoire, assurez-vous d'informer votre professionnel de la santé que vous prenez NEXTSTELLIS. En effet, les pilules contraceptives peuvent affecter certains tests sanguins NEXTSTELLIS peut ne pas être aussi efficace qu'il le devrait pour prévenir une grossesse si vous :

- oubliez des pilules,
- ne prenez pas vos pilules comme indiqué par votre professionnel de la santé,
- avez des problèmes gastro-intestinaux, ou
- prenez certains médicaments.

Si cela se produit, vous devez utiliser une autre méthode de contraception, comme les préservatifs (méthode barrière). Faites ceci pendant que vous prenez NEXTSTELLIS jusqu'à ce que vous commenciez une nouvelle plaquette de NEXTSTELLIS.

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

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

- médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, notamment le felbamate, la lamotrigine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, la primidone, les barbituriques, la carbamazépine, le topiramate, le rufinamide, l'éthosuximide, le phénobarbital;
- médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, notamment la rifampicine et la rifabutine;
- médicaments utilisés pour traiter les infections par le VIH, notamment l'éfavirenz, l'atazanavir/ritonavir, le ritonavir, le darunavir/ritonavir, le (fos)amprénavir/ritonavir, le lopinavir/ritonavir, le tipranavir/ritonavir, le bocéprévir, l'étravirine, le nelfinavir, la néviparine;
- agents adrénergiques alpha-II, y compris la clonidine;
- médicaments contre le virus de l'hépatite C, notamment l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, télaprévir;
- médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes comme l'érythromycine, l'ampicilline, le cotrimoxazole, les pénicillines, le chloramphénicol, la néomycine, la nitrofurantoïne, les sulfamidés, les tétracyclines, la troléandomycine et le métronidazole;
- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques comme le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole, la clarithromycine;
- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, y compris la griséofulvine;
- médicaments utilisés pour réduire le taux de cholestérol, notamment le clofibrate;
- médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins;
- le millepertuis, un produit à base de plantes utilisé pour traiter la dépression et d'autres affections;
- médicaments utilisés pour traiter le diabète, notamment l'insuline et les médicaments oraux qui abaissent la glycémie;
- médicaments utilisés pour vous aider à vous détendre ou à dormir, notamment les benzodiazépines, le chlórdiazépoxyde, le lorazépam, l'oxazépam, le diazépam, les phénothiazines, la réserpine, les barbituriques, l'hydrate de chloral, le glutéthimide, le

méprobamate;

- médicaments utilisés pour traiter la dépression, y compris la clomipramine;
- médicaments utilisés pour traiter la fièvre, la douleur ou l'inflammation, notamment l'acétaminophène, l'ASA, l'antipyrine, la mépéridine, la prednisone, la phénylbutazone;
- médicaments utilisés pour traiter les allergies;
- médicaments utilisés pour traiter les migraines;
- Acide folique et vitamines E et B₁₂;
- médicaments utilisés pour aider à prévenir le rejet d'organes, y compris la cyclosporine;
- un médicament utilisé pour aider à traiter les saignements appelé acide aminocaproïque;
- médicaments utilisés pour traiter les maladies pulmonaires telles que l'asthme et la MPOC (bronchite, emphysème), y compris la théophylline;
- médicaments utilisés pour ralentir le rythme cardiaque, notamment l'isoprotérénol;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, notamment la guanéthidine, la méthyldopa et les bêta-bloquants, la réserpine, le diltiazem et le vérapamil;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle dans les vaisseaux sanguins entre le cœur et les poumons (hypertension pulmonaire) y compris le bosentan;
- médicaments utilisés pour aider à prévenir les nausées et les vomissements après une chimiothérapie, y compris l'aprépitant;
- jus de pamplemousse;

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

Les effets de la caféine et de l'alcool peuvent également être accrus. Cela est dû au fait que les pilules contraceptives affectent la manière dont ces derniers sont métabolisés.

Comment prendre NEXTSTELLIS :

1. Assurez-vous de lire ces instructions :

- avant de commencer à prendre la pilule;
- chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

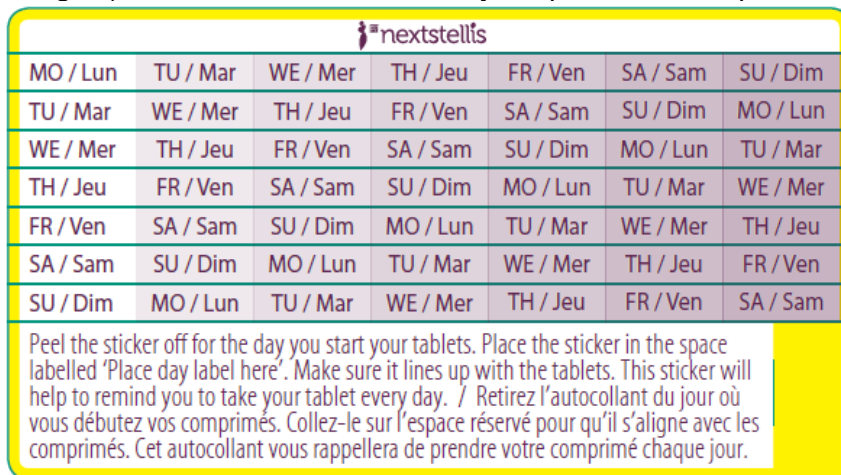
2. Décidez avec votre professionnel de la santé quel est le meilleur jour pour commencer à prendre votre première pilule. Choisissez un moment de la journée dont vous vous souviendrez facilement.

3. Regardez votre plaquette de pilules :

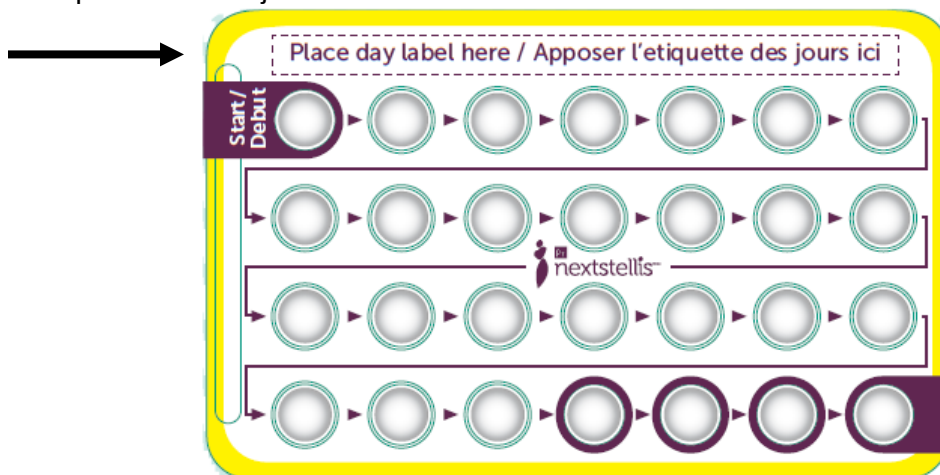
- La plaquette de pilules NEXTSTELLIS contient :
 - 24 pilules roses. Ces pilules contiennent des hormones à prendre pendant 24 jours.
 - 4 pilules blanches. Elles ne contiennent aucune hormone et sont considérées comme inertes. Ces pilules doivent être prises pendant 4 jours.
- Vérifiez la plaquette de pilules pour savoir :
 - où commencer à prendre des pilules; et
 - l'ordre dans lequel prendre les pilules. Suivez les flèches.

4. Le premier jour de vos règles (saignements) est le premier jour de votre cycle. Votre professionnel de la santé peut vous dire de commencer à prendre les pilules au Jour 1 ou le premier dimanche après le début de vos règles. Si vos menstruations commencent un dimanche, commencez à prendre vos pilules ce jour-là.

- Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 28 jours. Commencez une nouvelle plaquette le lendemain, **SANS MANQUER AUCUN JOUR**. Vos menstruations devraient survenir au cours des sept derniers jours d'utilisation de cette plaquette.
- Pour commencer le jour 1, choisissez l'autocollant des jours de la semaine dont le premier jour correspond au premier jour de vos règles. C'est le jour où vous commencez à saigner ou à avoir des pertes vaginales légères. Si vous commencez à prendre NEXTSTELLIS le dimanche (votre professionnel de la santé vous a dit de commencer le dimanche après le début de vos règles), choisissez l'autocollant du jour qui commence par dimanche.



- Placez l'autocollant des jours de la semaine sur le bord supérieur de la plaquette thermoformée. Cet autocollant recouvrira les mots : « Apposer l'étiquette des jours ici ». Le fait d'étiqueter la carte avec les jours de la semaine vous aidera à vous rappeler de prendre votre pilule tous les jours.



8. Prise de NEXTSTELLIS :

- Prenez NEXTSTELLIS exactement comme indiqué par votre professionnel de la santé.
- Prenez une pilule chaque jour à peu près à la même heure.
- Prenez NEXTSTELLIS avec ou sans nourriture.
- Commencez à prendre NEXTSTELLIS soit le :
 - jour 1 de vos menstruations. Ceci est appelé « Début le jour 1 » ; ou

- Le premier dimanche après le début de vos règles. C'est ce qu'on appelle le « Début le dimanche ». Si vos menstruations commencent un dimanche, commencez à prendre vos pilules ce jour-là.
- Prenez NEXTSTELLIS selon ce calendrier :
 - i. Prenez 1 comprimé rose chaque jour pendant 24 jours consécutifs. Vous devez toujours commencer une plaquette par un comprimé rose. Vous devez toujours prendre tous les comprimés roses en premier.
 - ii. Ensuite, prenez 1 comprimé blanc chaque jour pendant 4 jours consécutifs.
 - iii. Commencez la plaquette suivante le lendemain de votre dernier comprimé blanc. Prenez un comprimé par jour. Ne sautez pas de journée entre les deux plaquettes. Suivez le programme ci-dessus avec chaque plaquette de NEXTSTELLIS.
- Assurez-vous d'utiliser tous les comprimés de chaque boîte.
- Ne sautez aucun jour. Il n'est pas nécessaire d'arrêter de prendre NEXTSTELLIS pour une période de repos.
- Ne sautez pas de comprimés même si vous avez des pertes vaginales légères ou des saignements entre vos règles mensuelles ou si vous avez des nausées.
- Ne sautez pas de pilule même si vous n'avez pas de rapports sexuels fréquents.

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

- utilisez une méthode de contraception barrière supplémentaire (par exemple des préservatifs) pendant les 7 premiers jours de votre premier cycle de NEXTSTELLIS.

Vous pourriez remarquer des saignements 2 à 4 jours après le dernier comprimé rose. Il se peut que le saignement ne s'arrête pas avant que vous commenciez la plaquette suivante. C'est normal. Si cela se produit, n'arrêtez pas de prendre NEXTSTELLIS. Ces symptômes disparaissent généralement. S'ils persistent longtemps, consultez votre professionnel de la santé.

Il est possible que vos règles ne soient pas observées pendant que vous prenez NEXTSTELLIS. Si vous avez des règles régulières et que vous n'en avez plus pendant deux cycles ou plus, vous êtes peut-être enceinte. Informez votre professionnel de la santé si cette situation se produit.

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

Comment passer d'un autre type de contraception à NEXTSTELLIS :

- Pour tout changement, utilisez toujours une deuxième méthode de contraception (par exemple des préservatifs) pendant les 7 premiers jours de prise de NEXTSTELLIS.
- Si vous passez d'une autre pilule contraceptive orale combinée, demandez à votre professionnel de la santé quand commencer à prendre NEXTSTELLIS.
- Si vous passez d'une mini-pilule (progestatif uniquement) à un contraceptif, commencez à prendre NEXTSTELLIS le jour suivant.
- Si vous passez d'un type de contraception implanté, commencez à prendre NEXTSTELLIS le jour du retrait de l'implant.
- Si vous passez d'un type de contraception injecté dans votre corps, commencez à prendre NEXTSTELLIS le jour où la prochaine injection aurait dû avoir lieu.

Dose habituelle :

Prendre un (1) comprimé par jour, en commençant par les comprimés roses. Ensuite, lorsque les 24 comprimés roses sont terminés, prenez un comprimé blanc par jour pendant 4 jours.

Surdosage :

Si trop de pilules contraceptives sont prises en même temps, des nausées, des vomissements et des saignements vaginaux chez les femmes peuvent survenir.

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre les pilules roses, vous pourriez tomber enceinte. Plus vous oubliez de pilules, plus vous avez de chances de tomber enceinte. C'est particulièrement vrai si vous oubliez de prendre les premières ou les dernières pilules roses d'une plaquette.

L'oubli de pilules peut entraîner des pertes vaginales légères ou des pertes de sang, même si vous prenez les pilules oubliées.

Le tableau suivant vous indique ce que vous devez faire si vous oubliez de prendre une ou plusieurs pilules contraceptives. Faites correspondre le nombre de pilules omises et le moment où vous commencez à prendre la pilule selon le type de plaquette de pilules que vous avez. Si vous oubliez une ou plusieurs pilules roses et n'avez pas de règles ce mois-là, vous êtes peut-être enceinte. Si cela se produit, contactez votre professionnel de la santé.

Début le dimanche	Début un autre jour que le dimanche
Si vous oubliez 1 pilule rose	
- Prenez la pilule oubliée dès que possible et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour. - Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'à ce que la plaquette soit terminée.	
Si vous oubliez 2 pilules roses ou plus d'affilée (du jour 1 au jour 17)	
- Prenez la dernière pilule oubliée dès que possible et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour. - Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'à ce que la plaquette soit terminée (une ou plusieurs pilules oubliées resteront dans la plaquette). Utilisez une méthode de contraception de secours (comme un préservatif) si vous avez des rapports sexuels dans les 7 jours suivant l'oubli de la pilule.	
Vous pourriez être enceinte si : - vous avez oublié des pilules du jour 1 au jour 7, et - vous avez eu des rapports sexuels non protégés au cours des 7 jours précédant la première pilule oubliée. Informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.	
Si vous oubliez 2 pilules roses ou plus d'affilée (du jour 18 au jour 24)	

1. Prenez la dernière pilule oubliée dès que possible et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour. 2. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche suivant. 3. Le dimanche, jetez la plaquette contenant les pilules oubliées et commencez immédiatement une nouvelle plaquette. 4. Utilisez une méthode de contraception de secours (comme un préservatif) jusqu'à ce que vous ayez pris 7 pilules roses de suite. Il se peut que vous n'ayez pas vos règles ce mois-ci. Si vous n'avez pas vos règles deux fois de suite, vous êtes peut-être enceinte. Appelez immédiatement votre professionnel de la santé.	1. Prenez la dernière pilule oubliée dès que possible et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour. 2. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'à épuisement des pilules roses actives. 3. Jetez les quatre pilules blanches et commencez immédiatement une nouvelle plaquette. 4. Utilisez une méthode de contraception de secours (comme un préservatif) si vous avez des rapports sexuels dans les 7 jours suivant l'oubli de la pilule. Il se peut que vous n'ayez pas vos règles ce mois-ci. Si vous n'avez pas vos règles deux fois de suite, vous êtes peut-être enceinte. Appelez immédiatement votre professionnel de la santé.
Vous manquez une ou plusieurs pilules blanches	
Sautez les jours où vous avez oublié de prendre la pilule et continuez à prendre une pilule par jour jusqu'à ce que la plaquette soit terminée. Aucune méthode de contraception supplémentaire n'est nécessaire.	

Si vous n'êtes pas sûre du nombre ou de la couleur des pilules oubliées :

- Utilisez une méthode de contraception barrière (comme un préservatif) jusqu'à ce que vous ayez pris les pilules roses pendant 7 jours.

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

- une autre plaquette pleine;
- des méthodes de contraception de secours. Il s'agit de types de préservatifs qui ne contiennent pas d'hormones, comme les préservatifs en latex ou en polyuréthane et la mousse ou le gel spermicide. Vous aurez besoin d'une méthode de contraception de secours si vous oubliez de prendre la pilule et dans certaines autres situations. Consultez toujours votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certaine d'avoir besoin d'utiliser une méthode de contraception d'appoint.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés au NEXTSTELLIS?

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

- Céphalée
- Acné
- Changements de couleur de la peau, bosses rouges sur la peau
- Sensation de brûlure et de picotement sur la peau
- Excès de poils sur le visage, la poitrine, l'abdomen ou les jambes

- Changement de couleur, douleur, gonflement ou sensibilité des seins
- Baisse de la libido
- Variation du poids
- Nausées et vomissements
- Douleur abdominale ou au dos
- Trouble du sommeil comme l'insomnie ou la somnolence
- Étourdissements
- Bouffées de chaleur
- Constipation
- Diarrhée
- Selles noires ou sanguinolentes
- Brûlures d'estomac
- Infection des voies urinaires
- Symptômes pseudo-grippaux
- Infections des voies respiratoires, notamment bronchite, écoulement nasal, nez bouché, maux de gorge
- Sécheresse des yeux
- Perte de cheveux
- Ecchymoses (bleus)
- Spasmes de la vessie
- Tension artérielle élevée ou faible

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Thromboembolie artérielle, infarctus du myocarde (caillot sanguin dans l'artère, crise cardiaque) : douleur soudaine, gêne, pression, lourdeur, sensation de compression ou de lourdeur dans l'épaule, la poitrine, le bras ou sous le sternum; gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac, sentiment d'être rassasiée, indigestion ou suffocation; transpiration, nausées, vomissements ou étourdissements; faiblesse extrême, anxiété ou essoufflement; battements cardiaques rapides ou irréguliers			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Changements de comportement et d'humeur : agitation, y compris comportement agressif ou hostile, changements dans le désir sexuel ou l'activité sexuelle, augmentation de l'alimentation, stress	✓		
Masses dans les seins		✓	
Caillot de sang dans l'œil : perte soudaine de la vue, partielle ou complète			✓
Troubles du système reproducteur : douleurs pelviennes, rapports sexuels douloureux, ballonnements ou gonflements abdominaux, douleurs lors des selles; les kystes disparaissent généralement d'eux-mêmes en quelques mois et peuvent ne présenter aucun symptôme; les kystes graves sont rares		✓	
Dépression : humeur triste persistante accompagnée de troubles du sommeil, faiblesse, manque d'énergie, fatigue		✓	
Thrombose veineuse profonde : gonflement d'une jambe ou d'un pied, douleur ou sensibilité dans la jambe, difficulté à se tenir debout ou à marcher, sensation de chaleur dans la jambe, peau rouge ou décolorée sur la jambe, douleur soudaine, gonflement et légère décoloration bleue d'une extrémité			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réaction d'hypersensibilité (réaction allergique) : difficulté à avaler ou à respirer; respiration sifflante; chute de la pression artérielle; nausées et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; et gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.		✓	
Ictère : jaunissement de la peau ou des globes oculaires, accompagné fréquemment de fièvre, de fatigue, de perte d'appétit, d'urines foncées ou de selles claires		✓	
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans le poumon) : douleur thoracique aiguë, toux sanglante ou essoufflement soudain			✓
Accident vasculaire cérébral : maux de tête soudains et graves ou vomissements, étourdissements ou évanouissements, troubles de la vision ou de la parole, faiblesse ou engourdissement dans un bras ou une jambe			✓
Changements au niveau des saignements vaginaux : saignements menstruels augmentés ou diminués, pertes vaginales légères, règles peu fréquentes ou absence de saignement	✓		
Infection vaginale (inflammation du vagin ou de la zone environnante) : démangeaisons ou pertes vaginales inhabituelles ou accrues	✓		

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

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour 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.

Entreposage :

- Conserver NEXTSTELLIS à température ambiante (15 à 30 ° C). Conserver les comprimés dans leur emballage d'origine.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Pour en savoir davantage au sujet de NEXTSTELLIS :

- Consultez 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 (<https://searchlightpharma.com/fr/commencer/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-331-0830.

Le présent dépliant a été rédigé par Searchlight Pharma Inc.

Dernière révision : 20 décembre 2024