

Resume des caracteristiques du produit

## 1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Seasonique, comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé rose contient 0,150 mg de lévonorgestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol.  
Chaque comprimé pelliculé blanc contient 0,010 mg d'éthinylestradiol.

### Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé rose contient: 63,02 mg de lactose et 0,169 mg d'allura rouge (E129).  
Chaque comprimé blanc contient 69,20 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés ronds, biconvexes, roses, d'un diamètre d'environ 5,7 mm, portant les inscriptions « 172 » sur une face et « T » sur l'autre face.

Comprimés ronds, biconvexes, blancs, d'un diamètre d'environ 5,7 mm, portant les inscriptions « 173 » sur une face et « T » sur l'autre face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire Seasonique doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la femme, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Seasonique en comparaison aux autres CHC (contraceptifs hormonaux combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Seasonique est un contraceptif oral à cycle étendu, c.-à-d. que les comprimés se prennent de manière continue pendant 91 jours. L'emballage suivant de 91 jours est entamé le lendemain de la prise du dernier comprimé de l'emballage précédent.

L'emballage de Seasonique contient 84 comprimés combinés, contenant 0,150 mg de lévonorgestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol, et 7 comprimés contenant 0,010 mg d'éthinylestradiol.

#### *Comment utiliser Seasonique*

La prise des comprimés est continue pendant 91 jours. Prendre un comprimé par la bouche, à la même heure chaque jour, dans l'ordre indiqué sur la plaquette.

## Resume des caracteristiques du produit

Prendre un comprimé rose contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol chaque jour pendant 84 jours consécutifs, puis un comprimé blanc contenant de l'éthinylestradiol pendant 7 jours. Une hémorragie de privation surviendra généralement pendant cette période de 7 jours.

### *Comment débiter la prise de Seasonique*

Prendre les comprimés chaque jour, plus ou moins à la même heure, si nécessaire avec un peu de liquide, dans l'ordre indiqué sur la plaquette. Prendre un comprimé chaque jour pendant 91 jours consécutifs. Prendre un comprimé rose chaque jour pendant 84 jours consécutifs, puis un comprimé blanc pendant 7 jours consécutifs. L'hémorragie de privation programmée doit survenir pendant les 7 jours de prise des comprimés blancs.

Chaque cycle suivant de 91 jours débute sans interruption, le même jour de la semaine où la patiente a pris son premier comprimé de Seasonique, suivant le même schéma.

- Aucune utilisation antérieure de contraceptifs hormonaux (au cours du mois précédent)

Débiter la prise des comprimés le premier jour du cycle naturel de la femme (c.-à-d. le premier jour de ses règles). La femme peut débiter plus tard la prise de Seasonique (c.-à-d. les jours 2 à 5 du cycle), mais si c'est le cas, il faut lui conseiller d'utiliser une méthode barrière supplémentaire pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.

- Passage d'un contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou dispositif transdermique)

La femme doit débiter la prise de Seasonique le jour suivant la prise du dernier comprimé actif (c.-à-d. le dernier comprimé contenant les substances actives) de son ancien CHC. En cas d'utilisation d'un anneau vaginal ou d'un dispositif transdermique, la femme doit débiter l'utilisation de Seasonique le jour du retrait, mais au plus tard le jour où la prochaine application était prévue.

- Passage d'une préparation progestative pure (pilule, injection ou implant uniquement à base d'un progestatif) ou d'un système intra-utérin libérant un progestatif (SIU)

En cas d'utilisation antérieure d'une pilule uniquement à base d'un progestatif, la femme peut passer à un traitement par Seasonique n'importe quel jour. En cas d'utilisation antérieure d'un implant ou d'un SIU, le passage doit s'effectuer le jour du retrait. En cas d'utilisation d'une forme injectable, il doit s'effectuer le jour où l'injection suivante devait avoir lieu. Néanmoins, dans tous ces cas, il est conseillé d'utiliser une méthode barrière supplémentaire pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.

- Après un avortement au cours du premier trimestre

La femme peut débiter immédiatement la prise de Seasonique. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de prendre d'autres mesures contraceptives.

- Après un accouchement ou un avortement au cours du second trimestre

Conseiller à la femme de débiter la prise des comprimés 21 à 28 jours après l'accouchement ou l'avortement du second trimestre. Si la prise débute plus tard, conseiller à la femme d'utiliser une méthode barrière supplémentaire pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés. Cependant, si la femme a déjà eu un rapport sexuel, exclure une grossesse avant de débiter l'utilisation du CHC ou attendre la période menstruelle suivante.

Néanmoins, l'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte (voir rubriques 4.4 et 4.6).

## Resume des caracteristiques du produit

Pour les femmes allaitantes, voir rubrique 4.6.

### *Procédure en cas d'oubli de comprimés*

L'efficacité contraceptive peut être réduite si l'oubli concerne des comprimés roses, en particulier s'il s'agit des premiers comprimés de la plaquette.

Si la femme a oublié de prendre un comprimé rose et qu'elle réalise son oubli dans les 12 heures suivant l'heure habituelle, elle doit prendre immédiatement le comprimé oublié puis poursuivre normalement le traitement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Si elle a oublié de prendre un ou plusieurs comprimé(s) rose(s) et qu'elle réalise son oubli plus de 12 heures après l'heure habituelle, la protection contraceptive peut être réduite. La procédure à suivre en cas d'oubli de comprimés repose sur les deux principes suivants :

1. ne jamais interrompre la prise des comprimés pendant plus de 7 jours
2. la prise ininterrompue des comprimés pendant 7 jours est nécessaire pour obtenir une suppression adéquate de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

Par conséquent, les conseils suivants peuvent être appliqués en pratique clinique :

### *Oubli de comprimés roses (lévonorgestrel/éthinyloestradiol)*

- Pendant les jours 1 à 7 (semaine 1)

La femme doit prendre le dernier comprimé rose oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. De plus, une méthode contraceptive barrière, par exemple un préservatif, doit être utilisée pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et l'oubli proche de la phase de prise des comprimés blancs, plus le risque de grossesse sera élevé.

- Pendant les jours 8 à 14 (semaines 2 à 3)

La femme doit prendre le dernier comprimé rose oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Si la femme a pris ses comprimés correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, il n'est pas nécessaire d'utiliser des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois, si la femme a oublié plus d'un comprimé, il faut lui recommander de prendre des précautions supplémentaires pendant 7 jours.

- Pendant les jours 15 à 21 (semaine 4)

Le risque d'efficacité réduite est imminent en raison de la proximité de la période de 7 jours de prise des comprimés d'éthinylestradiol seul. Il est cependant encore possible d'empêcher la diminution de la protection contraceptive en ajustant le schéma de prise des comprimés. Il n'est pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires, à condition que la femme ait pris correctement tous les comprimés durant les 7 jours précédant l'oubli du premier comprimé. Si tel n'est pas le cas, elle doit prendre des mesures contraceptives complémentaires pendant les 7 jours suivants et doit arrêter de prendre les comprimés roses et prendre les comprimés blancs d'éthinylestradiol seul, moins le nombre de comprimés qu'elle a oubliés, afin de provoquer des hémorragies de privation. Par la suite, elle peut débiter un nouveau cycle de Seasonique.

*Oubli de comprimés blancs (éthinyloestradiol) (semaine 13)*

La femme ne doit plus prendre les comprimés oubliés et poursuivre la prise des comprimés suivants au moment habituel, jusqu'à la fin de la plaquette. Il n'est pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives supplémentaires.

Si la femme n'a aucune hémorragie de privation pendant la semaine 13 (pendant la prise des comprimés blancs à base d'éthinyloestradiol), exclure l'existence d'une grossesse avant de débiter un nouveau cycle de 91 jours.

*Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux*

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (p. ex. vomissements ou diarrhée), il est possible que l'absorption ne soit pas complète et que des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises.

Si des vomissements surviennent dans les 3 à 4 heures suivant la prise d'un comprimé, la femme doit suivre les mêmes conseils qu'en cas d'oubli de comprimés.

Si la femme ne souhaite pas modifier son schéma normal de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) rose(s) supplémentaire(s) dans la dernière rangée (semaine 12).

*Population pédiatrique*

L'efficacité et la sécurité de Seasonique n'ont pas été établies chez les femmes en âge de procréer de moins de 18 ans.

Mode d'administration : voie orale.

#### **4.3. Contre-indications**

Ne pas utiliser les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) en présence de l'une des affections suivantes. En cas d'apparition de l'une de ces affections pour la première fois pendant l'utilisation du CHC, arrêter immédiatement l'utilisation du produit.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
  - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4).
  - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4).
  
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
  - Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine).
  - Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
  - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires ;
    - hypertension artérielle sévère ;
    - dyslipoprotéinémie sévère.
  
- Présence ou antécédents de pancréatite, en cas d'association à une hypertriglycéridémie sévère

## Resume des caracteristiques du produit

- Présence ou antécédents d'une maladie hépatique sévère, tant que la fonction hépatique ne s'est pas normalisée
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes)
- Présence ou suspicion de tumeurs malignes dépendantes des stéroïdes sexuels (p. ex. tumeurs des organes génitaux ou du sein)
- Hémorragie vaginale non diagnostiquée
- Association au millepertuis (remède à base de plantes, *Hypericum perforatum*)
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- L'utilisation concomitante de Seasonique et des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, ledasabuvir, le glécaprèvir/pibrentasvir et le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir est contre-indiquée (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Mises en garde

Si la femme présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Seasonique doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation, d'exacerbation ou d'apparition de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Seasonique doit être discutée entre le médecin et la femme.

#### Troubles circulatoires

##### **Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)**

Le risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les médicaments contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Les données issues d'une étude de cohorte rétrospective indiquent que le risque de TEV associé à Seasonique peut être 1,4 fois plus élevé (HR = 1,40 ; IC à 95 % : [0,90 ; 2,19]) par rapport à celui associé aux CHC à base de lévonorgestrel s'utilisant au cours d'un cycle de 28 jours. Les données indiquent que ce risque peut augmenter davantage chez les femmes utilisant Seasonique comme première contraceptif oral. La décision d'utiliser Seasonique doit être prise uniquement après concertation avec la femme afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé aux CHC, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

Les études épidémiologiques concernant les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux combinés faiblement dosés (< 50 µg d'éthinylestradiol) ont montré que, sur 10 000 femmes, environ 6 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an.

On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6<sup>1</sup> développeront une TEV sur une période d'un an.

<sup>1</sup> Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

## Resume des caracteristiques du produit

Le nombre de TEV par année avec des CHC faiblement dosés est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

### Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Seasonique est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

**Tableau : Facteurs de risque de TEV**

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> ).	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur.  Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée.  Un traitement antithrombotique devra être envisagé si Seasonique n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans).	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.

Âge	En particulier au-delà de 35 ans
-----	----------------------------------

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », voir rubrique 4.6).

### **Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)**

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

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

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche,
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

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

- apparition soudaine et inexplicée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débiter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

### **Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)**

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les données issues d'une étude rétrospective longitudinale indiquent qu'il existe un risque plus élevé de TEA associé à Seasonique, par rapport aux CHC à base de lévonorgestrel s'utilisant sur 28 jours. Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

### **Facteurs de risque de TEA**

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Seasonique est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global doit être

## Resume des caracteristiques du produit

pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

**Tableau : Facteurs de risque de TEA**

<b>Facteur de risque</b>	<b>Commentaire</b>
Age	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> )	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

### **Symptômes de TEA**

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

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

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;

## Resume des caracteristiques du produit

- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

### **Tumeurs**

Certaines études épidémiologiques suggèrent que la prise de CHC à long terme (> 5 ans) pourrait être associée à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus. Il n'est cependant pas établi dans quelle mesure cette augmentation du risque est liée à des facteurs confondants tels que le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le papillomavirus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous CHC. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'un CHC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices d'un CHC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de CHC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes utilisant ou ayant utilisé un CHC ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie et, dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de CHC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous CHC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'une augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de CHC plus fortement dosés (50 µg d'éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les CHC plus faiblement dosés.

### **Autres pathologies**

Les femmes atteintes d'hypertriglycémie ou avec une prédisposition héréditaire à cette affection pourraient présenter un risque accru de pancréatite quand elles prennent des CHC.

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous CHC mais les cas cliniquement significatifs sont rares. Une interruption immédiate du CHC n'est justifiée que dans ces rares cas. La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant un CHC doit faire interrompre celui-ci. Le CHC pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des CHC, bien que la responsabilité des CHC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Les estrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'un d'angioedème héréditaire ou acquis.

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques, peut nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récurrence d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une

## Resume des caracteristiques du produit

cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou lors de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le CHC.

Bien que les CHC puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose, il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant un CHC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un CHC.

Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés lors de la prise de CHC.

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous CHC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets.

L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

### **Consultation/examen médical**

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Seasonique, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des femmes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Seasonique comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux femmes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque femme.

Les femmes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

### **Efficacité réduite**

L'efficacité des CHC peut être réduite, par exemple en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux pendant la prise des comprimés actifs (voir rubrique 4.2) ou d'utilisation concomitante de médicaments (voir rubrique 4.5).

### **Troubles du cycle**

Avec tous les CHC, des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) peuvent survenir, en particulier pendant les 3 premiers mois d'utilisation. Par conséquent, l'évaluation de la régularité des saignements doit être réalisée si les saignements persistent.

Dans les essais cliniques de Seasonique, les hémorragies (de privation) programmées et/ou les spotting ont été relativement constants avec le temps, avec en moyenne 3 jours de saignement et/ou spotting par cycle de 91 jours. Les saignements et spotting irréguliers ont diminué lors des cycles de 91 jours suivants.

## Resume des caracteristiques du produit

En cas de survenue de saignements ou spottings irréguliers, la prise des comprimés doit se poursuivre normalement. Si les saignements persistent ou se prolongent, la femme devra consulter son médecin.

### **Élévations des ALAT**

Dans les études cliniques menées chez des patients traités pour des infections de virus de l'hépatite C (VHC) avec les médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et du dasabuvir avec ou sans du ribavirine, des élévations des ALAT supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale ont été observées significativement plus fréquentes chez les femmes qui utilisaient des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs oraux combinés (CHC). Des élévations des ALAT ont également été observées avec des médicaments antiviraux contre l'hépatite C, contenant du glécaprévir/pibrentasvir et du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les comprimés de Seasonique contiennent du lactose. Les patientes présentant des problèmes héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Les comprimés roses de Seasonique contiennent le colorant azoïque rouge allura (E129) qui peut provoquer des réactions allergiques.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Consulter la notice scientifique des médicaments concomitants afin d'identifier les éventuelles interactions.

#### Effet d'autres médicaments sur Seasonique

Des interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments peuvent donner lieu à une hémorragie de privation et/ou à un échec de la contraception. Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

#### Métabolisme hépatique

Des interactions peuvent survenir avec des médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, ce qui peut donner lieu à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles (p. ex. phénytoïne, barbituriques, primidone, carbamazépine, rifampicine, bosentan, vémurafénib et médicaments utilisés pour traiter l'infection à VIH (p. ex. ritonavir, névirapine) et éventuellement aussi, oxcarbazépine, topiramate, felbamate, griséofulvine et produits contenant le remède à base de plantes millepertuis (*Hypericum perforatum*)). L'induction enzymatique maximale s'observe généralement après environ 10 jours mais peut se maintenir ensuite pendant au moins les 4 semaines suivant l'arrêt de la thérapie médicamenteuse.

#### Prise en charge

Les femmes recevant un traitement à court terme par un médicament appartenant à l'une des classes de médicaments mentionnées ci-dessus ou par d'autres substances actives particulières (médicaments inducteurs des enzymes hépatiques), à l'exception de la rifampicine, doivent utiliser temporairement une méthode barrière en plus du CHC, c.-à-d. pendant toute la durée du traitement concomitant par ces médicaments et pendant les 7 jours suivant l'arrêt de leur administration.

Les femmes sous rifampicine doivent utiliser une méthode barrière en plus du CHC pendant toute la durée du traitement par rifampicine ainsi que pendant les 28 jours suivant son arrêt.

Chez les femmes recevant un traitement à long terme par des substances actives inductrices des enzymes hépatiques, il est recommandé d'utiliser une autre méthode contraceptive non hormonale fiable.

## Resume des caracteristiques du produit

### Effet de Seasonique sur d'autres médicaments

On a constaté que l'utilisation concomitante de CHC et de lamotrigine induit une réduction d'environ 50 % des taux de lamotrigine. Cette interaction peut être secondaire au composant estrogène car elle ne survient pas avec les progestatifs administrés seuls. Chez une patiente déjà traitée par lamotrigine, une surveillance clinique étroite et un éventuel ajustement de la posologie au début et à l'arrêt de la prise du contraceptif peuvent s'avérer nécessaires. Par contre, l'instauration d'une contraception orale doit être évitée pendant la phase d'ajustement de la dose de lamotrigine.

### Interactions pharmacodynamiques

L'administration concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, dasabuvir avec ou sans du ribavirine, le glécaprèvir/pibrentasvir et le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Par conséquent, les patientes qui prennent Seasonique doivent changer pour une autre méthode contraceptive (par exemple la contraception progestative seule ou les méthodes non hormonales) avant l'instauration du traitement par ces médicaments. La prise de Seasonique peut être redémarrée 2 semaines après la fin de ce traitement par ces médicaments.

### Tests biologiques

L'utilisation de CHC peut modifier les résultats de certains tests biologiques, y compris les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques des protéines (de transport), p. ex. la transcortine (CBG) et les fractions lipidiques/lipoprotéiques, les paramètres du métabolisme glucidique et ceux de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent généralement dans les limites biologiques normales.

Les femmes sous thérapie de substitution des hormones thyroïdiennes peuvent nécessiter une augmentation des doses d'hormones thyroïdiennes, car les concentrations sériques de TBG (globuline fixant la thyroxine) augmentent en cas d'utilisation de CHC.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Seasonique n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de survenue d'une grossesse pendant l'utilisation de Seasonique, interrompre immédiatement le traitement par ce médicament. Des études épidémiologiques de grande envergure n'ont révélé aucun accroissement du risque de malformations congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé des CHC avant la grossesse, ni aucun effet tératogène en cas de prise non intentionnelle de CHC pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets indésirables pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 5.3). Sur base de ces données animales, il est impossible d'exclure l'existence d'effets indésirables secondaires à l'action hormonale des composés actifs. Néanmoins, l'expérience générale acquise avec les CHC pendant la grossesse n'a fourni aucune preuve indiquant la survenue d'effets indésirables réels chez l'être humain.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Seasonique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Allaitement

## Resume des caracteristiques du produit

Les CHC peuvent exercer un effet sur l'allaitement, car ils peuvent réduire la quantité de lait maternel et en modifier la composition. L'utilisation des CHC doit donc être généralement déconseillée tant que la mère allaitante n'a pas complètement sevré son enfant. De faibles quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait maternel pendant l'utilisation de CHC. Il est possible que ces quantités exercent un effet sur l'enfant.

### Fertilité

Seasonique est indiqué pour la prévention de la grossesse.

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé chez les utilisatrices de CHC.

#### **4.8. Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

L'étude clinique pivot ayant évalué la sécurité et l'efficacité de Seasonique était une étude de 12 mois, randomisée, multicentrique et réalisée en ouvert chez des femmes âgées de 18 à 40 ans dont 1 006 ont pris au moins une dose de Seasonique.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement étaient des saignements utérins irréguliers et/ou abondants, une prise de poids et une acné.

Les autres effets indésirables supplémentaires identifiés au cours de l'expérience acquise avec Seasonique après sa commercialisation sont mentionnés comme étant de fréquence indéterminée.

##### Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences sont définies de la manière suivante : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; Rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; Très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
<i>Infections et infestations</i>			Infection fongique, vaginite fongique, vaginite bactérienne, infection de la vessie, gastroentérite, sinusite, pharyngite, candidose vaginale, infection vaginale, vaginite		
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</i>			Maladie fibrokystique du sein, fibromes utérins, aggravation de fibromes utérins		
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>			Anémie		
<i>Affections du</i>					Réaction

Resume des caracteristiques du produit

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
<i>système immunitaire</i>					d'hypersensibilité
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>			Augmentation de l'appétit, anorexie, diminution de l'appétit, diabète sucré, résistance à l'insuline		
<i>Affections psychiatriques</i>		Fluctuations de l'humeur, diminution de la libido, dépression	Irritabilité, anxiété, aggravation d'une dépression, humeur dépressive, détresse émotionnelle, insomnie, anomalies de l'orgasme, paranoïa		
<i>Affections du système nerveux</i>		Céphalées <sup>1</sup> , migraine <sup>2</sup>	Étourdissements, hyperesthésie, hypoesthésie		Perte de connaissance
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>			Vertiges		
<i>Affections cardiaques</i>			Palpitations, tachycardie		
<i>Affections vasculaires</i>			Bouffées vasomotrices, hypertension, aggravation d'une hypertension, hypotension orthostatique	Thromboembolie artérielle (TEA)  thromboembolie veineuse (TEV)	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>			Congestion des sinus	Embolie pulmonaire, thrombose pulmonaire	
<i>Affections gastro-intestinales</i>		Nausées <sup>3</sup> , douleur abdominale <sup>4</sup>	Vomissements, dyspepsie, diarrhée, constipation		
<i>Affections hépatobiliaires</i>			Cholécystite, lithiase biliaire		Transaminases augmentées
<i>Affections de la</i>		Acné <sup>5</sup>	Éruption cutanée,		Alopécie

## Resume des caracteristiques du produit

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<i>peau et du tissu sous-cutané</i>			croissance anormale des cheveux, texture anormale des cheveux, hypotrichose, affection des ongles, sueurs nocturnes, réaction de photosensibilité, hyperpigmentation de la peau		
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>			Œdème périphérique, dorsalgies, spasmes musculaires, arthralgies, raideur articulaire, myalgies, cervicalgies		Douleur dans les extrémités
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Métrorragies	Ménorragies, sensibilité mammaire, dysménorrhée	Sécheresse vulvovaginale, spasmes utérins, douleur mammaire, irrégularités menstruelles, engorgement mammaire, hypertrophie mammaire, dyspareunie, saignement post-coïtal, sécrétions vaginales, sécrétions mammaires, prurit vaginal, éruption cutanée génitale, douleur pelvienne, ovaires polykystiques, affection de la vulve, inconfort vulvovaginal		
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>			Fatigue, œdème <sup>6</sup> , douleur, douleur thoracique, sensation de chaleur, maladie pseudo-grippale, malaise, pyrexie		
<i>Investigations</i>		Prise de poids	Augmentation de la tension artérielle, augmentation des taux de lipides, perte de poids		

<sup>1</sup> incluant une aggravation des céphalées et des céphalées de tension

<sup>2</sup> incluant une aggravation des migraines et des migraines avec aura

<sup>3</sup> incluant une aggravation des nausées

<sup>4</sup> incluant une distension abdominale, une douleur dans la région haute de l'abdomen et une douleur dans la région basse de l'abdomen

<sup>5</sup> incluant une aggravation de l'acné

<sup>6</sup> incluant un œdème périphérique

### Description de certains effets indésirables particuliers

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et

## Resume des caracteristiques du produit

l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique 4.4.

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés chez des femmes utilisant des CHC et ont été décrits à la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- Affections thromboemboliques veineuses
- Affections thromboemboliques artérielles
- Hypertension
- Tumeurs hépatiques
- Dépression
- Survenue ou aggravation d'affections pour lesquelles un lien avec l'utilisation d'un CHC n'a pas été établi : maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique, épilepsie, migraines, myomes utérins, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gestationnel, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique
- Chloasma
- Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'interruption de l'utilisation du CHC jusqu'à la normalisation des marqueurs de la fonction hépatique
- Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'un œdème héréditaire ou acquis.

La fréquence des diagnostics de cancer du sein est très légèrement accrue chez les utilisatrices de CHC. Etant donné que le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, cet excès de diagnostics est faible par rapport au risque global de cancer du sein. Le lien avec l'utilisation de CHC est inconnu. Pour toute information complémentaire, voir rubriques 4.3 et 4.4.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté

- **en Belgique** via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Division Vigilance - Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be),
- **au Luxembourg** via Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé  
Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9. Surdosage

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté suite à un surdosage de contraceptifs oraux. Sur base de l'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés, les symptômes pouvant survenir dans cette situation sont : nausées, vomissements et chez les jeunes filles, légers saignements vaginaux. Il n'existe aucun antidote et le traitement doit être symptomatique.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques s

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs du système génital, Contraceptifs hormonaux à usage systémique, Progestatifs et estrogènes, associations fixes.

Code ATC : G03AA07

## Resume des caracteristiques du produit

Indice de Pearl global (18 à 35 ans) : 0,76 (limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % : 1,76)

Indice de Pearl d'échec de la méthode (18 à 35 ans) : 0,26 (limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % : 0,80)

Indice de Pearl global (18 à 40 ans) : 0,67 (limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % : 1,56)

L'effet contraceptif des CHC repose sur l'interaction de différents facteurs, dont les plus importants sont l'inhibition de l'ovulation et les modifications de l'endomètre.

Seasonique est un contraceptif oral à cycle étendu sur 91 jours, qui réduit les hémorragies de privation à seulement quatre épisodes par an. De plus, pendant les 7 derniers jours du cycle étendu (c.-à-d. les jours 85 à 91), les comprimés de Seasonique contiennent 10 microgrammes d'éthinylestradiol au lieu d'un placebo, afin de renforcer la suppression ovarienne et de diminuer le risque de reprise d'ovulation, même si l'on ignore dans quelle mesure l'efficacité contraceptive se modifie.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Seasonique dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de contraception (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

L'éthinylestradiol et le lévonorgestrel sont absorbés, avec une atteinte de leurs concentrations plasmatiques maximales dans les 2 heures suivant l'administration orale. Le lévonorgestrel est complètement absorbé après une administration orale (biodisponibilité de presque 100 %) et n'est sujet à aucun métabolisme de premier passage. L'éthinylestradiol est absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal mais, en raison d'un métabolisme de premier passage dans la muqueuse intestinale et dans le foie, sa biodisponibilité est d'environ 43 %.

### État d'équilibre

Pendant l'utilisation continue de Seasonique, les taux sériques de lévonorgestrel sont plus ou moins multipliés par 3 et les taux d'éthinylestradiol sont environ 1,6 fois plus élevés au jour 21, par comparaison au jour 1 du traitement.

Les expositions quotidiennes au lévonorgestrel et à l'éthinylestradiol au jour 21, qui correspond à la fin d'un schéma contraceptif typique de 3 semaines, et au jour 84, qui correspond à la fin d'un cycle étendu, étaient similaires, sans accumulation supplémentaire du médicament.

### Distribution

Le lévonorgestrel se lie fortement aux protéines, principalement à la SHBG (globuline de liaison des hormones sexuelles) et à l'albumine sérique. L'éthinylestradiol se lie fortement (taux de liaison d'environ 95 %) mais d'une manière non spécifique à l'albumine sérique. L'éthinylestradiol ne se lie pas à la SHBG mais induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG, ce qui influence la distribution relative du lévonorgestrel dans les différentes fractions protéiques (augmentation de la fraction liée à la SHBG et diminution de la fraction liée à l'albumine).

### Biotransformation

## Resume des caracteristiques du produit

Après son absorption, le lévonorgestrel subit une conjugaison à la position 17 $\beta$ -OH pour former un dérivé sulfate et dans une moindre mesure, des dérivés glucuroconjugés dans le plasma.

Le métabolisme de premier passage de l'éthinylestradiol implique la formation d'éthinylestradiol-3-sulfate dans la paroi intestinale, suivie d'une 2-hydroxylation par le cytochrome P-450 3A4 hépatique d'une portion de la quantité restante d'éthinylestradiol inchangé. Les divers métabolites hydroxylés subissent une méthylation supplémentaire et/ou une conjugaison.

### Elimination

Environ 45 % du lévonorgestrel et ses métabolites sont excrétés dans l'urine et environ 32 % sont excrétés dans les selles, principalement sous forme de glucuroconjugés. Après l'administration d'une seule dose de Seasonique, la demi-vie d'élimination terminale du lévonorgestrel est d'environ 34 heures.

L'éthinylestradiol est excrété dans l'urine et les selles sous la forme de glucuroconjugés et de sulfoconjugés, et il subit une recirculation entéro-hépatique. Après l'administration d'une seule dose de Seasonique, on a constaté que la demi-vie d'élimination terminale de l'éthinylestradiol est d'environ 18 heures.

### **5.3. Données de sécurité précliniques**

Chez les animaux de laboratoire, les effets du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol se sont limités à ceux associés à leur action pharmacologique reconnue. En particulier, les études de toxicité sur les fonctions de reproduction réalisées chez l'animal ont révélé des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse, réalisées avec l'éthinylestradiol et le lévonorgestrel, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il faut néanmoins se rappeler que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et tumeurs hormonodépendants.

### Évaluation des risques pour l'environnement (ERE)

Des études sur les risques pour l'environnement ont montré que des produits contenant de l'éthinylestradiol posent un risque pour l'environnement aquatique et plus spécifiquement pour les poissons (voir rubrique 6.6).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

#### Comprimés pelliculés roses :

##### *Noyau du comprimé :*

Lactose

Hypromellose

Cellulose microcristalline

Stéarate de magnésium

##### *Pelliculage du comprimé :*

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 400

Rouge allura (E129)

Polysorbate 80

Bleu Brillant (E133)

## Resume des caracteristiques du produit

### Comprimés pelliculés blancs :

#### *Noyau du comprimé :*

Lactose

Polacrilline potassique

Cellulose microcristalline

Stéarate de magnésium

#### *Pelliculage du comprimé :*

Dioxyde de titane (E171)

Polydextrose FCC

Hypromellose

Triacétine

Macrogol 8000

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Chaque emballage contient 91 comprimés pelliculés (84 comprimés roses et 7 comprimés blancs) dans trois plaquettes :

2 X 28 comprimés pelliculés roses (mois 1 et mois 2) + 1 X (28 comprimés pelliculés roses + 7 comprimés pelliculés blancs) (mois 3)

Trois plaquettes en PVC/TE/PVDC//Al, chacune emballée dans un sachet, qui sont à leur tour emballés dans une boîte avec la notice.

Des comprimés blancs sont fournis dans la cinquième (dernière) rangée de la troisième plaquette. Uniquement la troisième plaquette contient cinq rangées de comprimés et est de forme rectangulaire.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination**

Comme tout autre produit contenant de l'éthinyl-estradiol, ce médicament peut poser un risque pour l'environnement aquatique (voir rubrique 5.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Theramex Ireland Limited  
3rd Floor, Kilmore House  
Park Lane, Spencer Dock  
Dublin 1  
D01YE64  
Irlande

Resume des caracteristiques du produit

**8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE469475

LU: 2016040084

- 3\*28 tabletten: 0807635

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 09/02/2015.

Date de dernier renouvellement:

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

01/2025