ANSM - Mis à jour le : 28/10/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SEASONIQUE 150 microgrammes/30 microgrammes + 10 microgrammes, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé rose contient 150 microgrammes de lévonorgestrel et 30 microgrammes d'éthinylestradiol.

Chaque comprimé pelliculé blanc contient 10 microgrammes d'éthinylestradiol.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé rose contient : 63,02 mg de lactose et 0,169 mg de rouge Allura (E129).

Chaque comprimé pelliculé blanc contient : 69,20 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Les comprimés lévonorgestrel/éthinyestradiol sont ronds, biconvexes, roses, d'environ 5,7 mm de diamètre, portant l'inscription « 172 » sur une face et « T » sur l'autre face.

Les comprimés d'éthinylestradiol sont ronds, biconvexes, blancs, d'environ 5,7 mm de diamètre, portant l'inscription « 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 patiente, 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 prolongé, où les comprimés doivent être pris en continu pendant 91 jours. La boîte suivante correspondant à un nouveau cycle de 91 jours doit être entamée le lendemain de la prise du dernier comprimé de la boîte précédente.

Chaque boîte de Seasonique contient 84 comprimés de l'association de 150 microgrammes de lévonorgestrel et de 30 microgrammes d'éthinylestradiol et 7 comprimés de 10 microgrammes

d'éthinylestradiol.

Comment utiliser Seasonique

La prise des comprimés est continue pendant 91 jours. Un comprimé doit être pris par voie orale à la même heure chaque jour dans l'ordre indiqué sur la plaquette thermoformée.

Prendre un comprimé rose contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol tous les jours pendant 84 jours consécutifs, suivi d'un comprimé blanc d'éthinylestradiol pendant 7 jours, période au cours de laquelle une hémorragie de privation se produira normalement.

Comment débuter la prise de Seasonique

Les comprimés doivent être pris tous les jours à peu près à la même heure, si nécessaire avec un peu d'eau, dans l'ordre indiqué sur la plaquette thermoformée. Prendre un comprimé tous les jours pendant 91 jours consécutifs. Prendre un comprimé rose tous les jours pendant 84 jours consécutifs, suivi d'un comprimé blanc pendant 7 jours consécutifs. Une hémorragie de privation se produira normalement pendant la période de 7 jours de prise des comprimés blancs.

Commencer chaque cycle suivant de 91 jours sans interruption le même jour de la semaine que celui de la première prise de Seasonique, en suivant le même schéma.

- Pas de prise antérieure d'un contraceptif hormonal (au cours du dernier mois)

La prise des comprimés doit commencer le jour 1 du cycle menstruel normal (c'est-à-dire le premier jour des règles). La prise de Seasonique peut débuter plus tard (entre le 2^{e} et le 5^{e} jour du cycle) mais, dans ce cas, l'utilisation simultanée d'une méthode contraceptive barrière est recommandée pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

- Relais d'un contraceptif hormonal combiné (Contraceptif Oral Combiné (COC), anneau vaginal, dispositif transdermique)

La prise de Seasonique doit débuter le jour suivant la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) du COC précédent. En cas d'utilisation antérieure d'un anneau vaginal ou d'un dispositif transdermique, l'utilisation de Seasonique doit commencer le jour du retrait de l'anneau ou du dispositif et, au plus tard, le jour où l'application suivante aurait dû être faite.

- Relais d'une contraception progestative seule (pilule progestative, injection, implant) ou d'un Système Intra-Utérin (SIU) libérant un progestatif

Le relais de la pilule progestative peut être effectué n'importe quel jour (le relais de l'implant ou du SIU doit être effectué le jour de son retrait ; le relais de l'injection doit être débuté le jour prévu pour l'injection suivante). Dans tous ces cas, l'utilisation simultanée d'une méthode contraceptive barrière est recommandée pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

- Après un avortement/fausse-couche au 1er trimestre

La prise des comprimés peut débuter immédiatement. Dans ce cas, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires.

- Après un accouchement ou un avortement/fausse-couche au 2^{e} trimestre

Il est recommandé de commencer la prise des comprimés entre 21 et 28 jours après un accouchement ou un avortement au 2^{e} trimestre. En cas de début plus tardif, il est recommandé d'utiliser simultanément une méthode contraceptive barrière pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés. Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer d'une absence de grossesse avant de commencer la prise du CHC ou d'attendre les règles suivantes.

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

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

Oubli de comprimés

L'efficacité contraceptive peut être réduite en cas d'oubli de comprimés roses, et notamment en cas d'oubli des premiers comprimés de la plaquette.

En cas d'oubli d'un comprimé rose depuis moins de 12 heures, le comprimé oublié doit être pris dès que possible et les comprimés suivants seront pris à l'heure habituelle.

En cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés roses depuis plus de 12 heures, l'efficacité contraceptive peut être réduite. Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de comprimés :

1. La prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours

2. 7 jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaires afin d'obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique :

Oubli de comprimés roses de lévonorgestrel/éthinylestradiol

- Entre le 1er et le 7e jour (1re semaine)

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 utilisé 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.

- Entre le 8e et le 77e jour (2e à 11e semaine)

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.

- Entre le 78e et le 84e jour (12e semaine)

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 débuter un nouveau cycle de Seasonique.

Oubli de comprimés blancs d'éthinylestradiol (13e semaine)

Les comprimés oubliés ne seront pas remplacés et les comprimés restants seront pris à l'heure habituelle jusqu'à la fin de la plaquette. Il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives supplémentaires.

En cas d'absence d'hémorragies de privation pendant la 13e semaine (pendant la prise des comprimés blancs d'éthinylestradiol), la possibilité d'une grossesse doit être exclue avant de commencer un nouveau cycle de 91 jours.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète et des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises.

En cas de vomissements pendant les 3 à 4 heures suivant la prise d'un comprimé, les conseils concernant les comprimés oubliés devront être suivis.

Pour ne pas modifier l'ordre de prise des comprimés, le ou les comprimés roses supplémentaires devant être pris peuvent être prélevés dans la dernière rangée (12^{e} semaine).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration : voie orale.

4.3. Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un CHC, l'utilisation de ce produit doit cesser immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :
  - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patiente traitée 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.

- Pancréatite ou antécédent de pancréatite, en cas d'association avec une hypertriglycéridémie sévère ;

- Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ;

- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou antécédent ;

- Tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (par exemple des organes génitaux ou des seins) ;

- Saignements vaginaux non diagnostiqués ;

- En association avec du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ;

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;

- L'utilisation concomitante de Seasonique et d'autres médicaments contenant de l'ombitasvir/du paritaprévir/du ritonavir ,dasabuvir glecaprevir/pibrentasvir et du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 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 patiente 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 patiente.

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 CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Les données d'une étude rétrospective de cohorte suggèrent que le risque de TEV associé à Seasonique est 1,4 fois plus élevé (HR 1,4, IC 95% 0,90 – 2,19) comparé aux CHC contenant du lévonorgestrel, utilisé pendant un cycle de 28 jours. Les données suggèrent que ce risque est davantage augmenté chez les femmes utilisant Seasonique comme premier traitement contraception orale. La décision d'utiliser Seasonique doit être prise uniquement après concertation avec la patiente 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 ?g 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[1] développeront une TEV sur une période d'un an.

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, par exemple 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/m²)	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 anti-thrombotique 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 inexpliquée 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 débuter 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 d'une étude

rétrospective longitudinale suggèrent un risque plus élevé de TEA associé à Seasonique comparé à 28 jours de CHC contenant du lévonorgestrel. 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 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

Facteur de risque	**Commentaire**
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/m²)	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 ;

- 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 papilloma virus 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 COC 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'hypertriglycéridémie 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 induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème héréditaire et acquis.

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

L'instauration ou la reprise d'un traitement par Seasonique doit être précédée du recueil complet des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux). Une éventuelle grossesse devra être écartée. Un examen clinique complet, incluant une mesure de la pression artérielle, doit être effectué en tenant compte des contre-indications (voir rubrique 4.3) et des mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes 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 sera conseillé aux femmes de lire attentivement la notice du produit et d'en respecter les recommandations. La fréquence et la nature des examens pratiqués tiendront compte des recommandations médicales établies et seront adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) ou 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 (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir, en particulier pendant les 3 premiers mois d'utilisation. 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 spottings ont été relativement constants avec le temps, avec en moyenne 3 jours de saignement et/ou spottings par cycle de 91 jours. Les saignements et spottings irréguliers ont diminué lors des cycles de 91 jours suivants.

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.

Augmentation des ALAT

Au cours des études cliniques chez des patientes traitées pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/du paritaprévir/du ritonavir et du dasabuvir, avec ou sans ribavirine, une élévation des transaminases (ALAT) de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée de manière significativement plus fréquente chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC).

Des élévations des taux d'ALAT ont également été observées avec des médicaments antiviraux contre le VHC 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 des colorants azoïques, rouge Allura AC (E129) qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

Les informations relatives à la prescription des médicaments associés doivent être consultées pour identifier toute interaction éventuelle.

Influence d'autres médicaments sur Seasonique

Les interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments peuvent induire des métrorragies et/ou conduire à l'échec de la contraception. Les interactions suivantes ont été retrouvées dans la littérature.

Métabolisme hépatique

Des interactions peuvent se produire avec des médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, ce qui peut conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles (par exemple, la phénytoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine, la rifampicine, le

bosentan, le vémurafénib et les médicaments contre le VIH (par exemple ritonavir, névirapine) et peut-être aussi l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, la griséofulvine et les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*)). En général, l'induction enzymatique maximale est observée au bout d'environ 10 jours de traitement ; cependant, elle peut se prolonger au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Conduite à tenir

Les femmes prenant pendant une courte durée un médicament appartenant à l'une des classes mentionnées ci-dessus ou d'autres substances actives (médicaments inducteurs enzymatiques) autres que la rifampicine, doivent utiliser temporairement, en plus de leur CHC, pendant toute la durée de ce traitement et pendant les 7 jours qui suivent l'arrêt du traitement, une méthode contraceptive mécanique complémentaire.

En cas de traitement par la rifampicine, les mêmes précautions s'appliquent mais la contraception mécanique doit être poursuivie 28 jours après l'arrêt de l'antibiotique.

Chez les femmes prenant un traitement à long terme par des substances actives ayant une action inductrice sur les enzymes hépatiques, une autre méthode de contraception fiable, non hormonale est recommandée.

Influence de Seasonique sur les autres médicaments

L'utilisation concomitante de CHC et de lamotrigine a entraîné une réduction d'environ 50 % des taux de lamotrigine. Cette interaction pourrait être due au composant œstrogène puisqu'elle ne se produit pas avec les progestatifs administrés seuls. Chez une patiente déjà traitée par la lamotrigine, une surveillance clinique étroite et éventuellement un ajustement posologique au commencement et à l'arrêt du contraceptif pourront être nécessaires. En revanche, l'instauration d'une contraception orale pendant la titration de la lamotrigine doit être évitée.

Interactions pharmacodynamiques

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

C'est pourquoi les utilisatrices de Seasonique doivent adopter un autre mode de contraception (par ex., un contraceptif contenant uniquement un progestatif ou une méthode non hormonale) avant de commencer ce traitement combiné. Seasonique peut être repris 2 semaines après l'arrêt de ce traitement combiné.

Examens biologiques

L'utilisation des CHC peut avoir un effet sur les résultats de certaines analyses biologiques dont les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, les taux plasmatiques des protéines (porteuses), ex. la *corticosteroid-binding globulin* (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

Les femmes sous traitement substitutif par hormones thyroïdiennes auront peut-être besoin de doses plus fortes d'hormones thyroïdiennes car les concentrations sériques de la *thyroxin binding globulin* augmentent avec l'utilisation des CHC.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Seasonique n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse pendant la prise de Seasonique, le traitement doit être immédiatement arrêté. De grandes études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du

risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un CHC avant la grossesse ni d'effet tératogène lorsqu'un CHC a été pris par erreur au cours de la grossesse.

Des études chez l'animal ont montré la présence d'effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement (voir rubrique 5.3). D'après ces données, un effet indésirable dû à l'activité hormonale des principes actifs ne peut être exclu. Cependant, sur la base de l'expérience de l'utilisation des CHC pendant la grossesse, un tel effet indésirable n'a pas été observé dans l'espèce humaine.

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

Les CHC pouvant influer sur la quantité de lait maternel et sa composition, ceux-ci sont généralement déconseillés jusqu'à la fin du sevrage. L'utilisation de CHC peut s'accompagner d'une excrétion de faibles quantités de ces contraceptifs stéroïdiens et/ou de leurs métabolites dans le lait pouvant avoir un effet chez l'enfant.

Fertilité

Seasonique est indiqué dans la prévention de la grossesse.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Il n'a pas été observé d'effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines chez les utilisatrices de CHC.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'essai clinique pivot qui a évalué la tolérance et l'efficacité de Seasonique était une étude sur 12 mois, multicentrique, randomisée, en ouvert, qui a inclus des femmes âgées de 18 à 40 ans, parmi lesquelles 1 006 ont pris au moins un comprimé de Seasonique.

Les effets indésirables apparus sous traitement les plus fréquemment rapportés ont été des saignements utérins irréguliers et/ou abondants, une prise de poids et de l'acné.

Les effets indésirables supplémentaires identifiés après la mise sur le marché de Seasonique sont rapportés comme étant de fréquence indéterminée.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 à 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100) ; rare (? 1/10 000 à 1/1 000) ; très rare (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fré indé

Infections et infestations		Infection fongique, vaginose fongique, vaginite bactérienne, infection vésicale, gastro-entérite, sinusite, pharyngite, candidose vaginale, infection vaginale, vaginite	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		Maladie fibrokystique du sein, fibromes utérins, aggravation de fibromes utérins	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	
Affections du système immunitaire			Réacti d'hype
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Augmentation de l'appétit, anorexie, diminution de l'appétit, diabète, insulinorésistant	
Affections psychiatriques	Changements d'humeur, diminution de la libido, dépression	Irritabilité, anxiété, aggravation d'une dépression, humeur dépressive, détresse émotionnelle, insomnie, orgasme anormal, paranoïa	
Affections du système nerveux	Céphalées[1], migraine[2]	Etourdissements, hyperesthésie, hypoesthésie	Perte consc
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige	
Affections cardiaques		Palpitations, tachycardie	

Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices, hypertension, aggravation d'une hypertension, hypotension orthostatique	Thrombo-embolie artérielle (TEA), thrombo-embolie veineuse (TEV)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Congestion sinusale	Embolie pulmonaire, thrombose pulmonaire	
Affections gastro-intestinales	Nausées[3], douleurs abdominales[4]	Vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation		
Affections hépatobiliaires		Cholécystite, cholélithiase		Trans augm
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné[5]	Eruption, pousse anormale des cheveux/poils, texture anormale des cheveux/poils, hypotrichose, affection des ongles, sueurs nocturnes, réaction de photosensibilité, hyperpigmentation cutanée		Alopé
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Gonflement périphérique, douleurs dorsales, spasmes musculaires, arthralgies, raideur articulaire, myalgies, douleurs cervicales		Doule les ex

Affections des organes de reproduction et du sein	Métrorragies	Ménorragies, tension mammaire, dysménorrhée	Sécheresse vulvovaginale, spasme utérin, douleurs mammaires, irrégularité menstruelle, engorgement mammaire, hypertrophie mammaire, dyspareunie, saignement post-coïtal, écoulement vaginal, écoulement mammaire, prurit génital, éruption génitale, douleurs pelviennes, ovaires polykystiques, affection vulvaire, gêne vulvovaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Fatigue, œdème[6], douleurs, douleurs thoraciques, sensation de chaleur, affection pseudo-grippale, malaise, fièvre
Investigations		Prise de poids	Augmentation de la pression artérielle, augmentation des lipides, perte de poids

[1] y compris aggravation des céphalées et céphalées de tension

[2] y compris aggravation d'une migraine et migraine avec aura

[3] y compris aggravation de nausées

[4] y compris distension abdominale, douleurs abdominales hautes et douleurs abdominales basses

[5] y compris aggravation de l’acné

[6] y compris 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 l’embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique 4.4.

Les événements indésirables graves suivants ont été rapportés chez des utilisatrices de CHC et sont discutés à la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- Maladies thromboemboliques veineuses ;
- Maladies thromboemboliques artérielles ;
- Hypertension artérielle ;
- Tumeurs hépatiques ;
- Dépression ;
- Survenue ou aggravation d'affections pour lesquelles l'association avec l'utilisation de COC n'a pas été établie : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, migraine, myome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gestationnel, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique ;
- Chloasma ;
- Troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt de l'utilisation des CHC jusqu'à ce que les marqueurs de la fonction hépatique se soient normalisés ;
- Les œstrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème héréditaire et acquis

La fréquence de diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée parmi les utilisatrices de CHC. Etant donné que le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation du nombre de cas est faible par comparaison au risque global de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation des CHC n'est pas établie. Pour plus d'informations, 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 via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec les contraceptifs oraux à ce jour. L'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés montre que les symptômes susceptibles d'apparaitre dans le cas d'un surdosage de comprimés contenant des hormones sont les suivants : nausées, vomissements et chez les jeunes filles, saignements vaginaux légers. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, Contraceptifs hormonaux à usage systémique, Progestatifs et œstrogènes en association fixe, code ATC : G03AA07.

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

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

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

L'action contraceptive des CHC dépend de l'interaction de différents facteurs dont les plus importants sont l'inhibition de l'ovulation et la modification de l'endomètre.

Seasonique est un contraceptif oral à cycle prolongé de 91 jours qui réduit les saignements menstruels de privation à 4 épisodes programmés par an. De plus, pendant les 7 derniers jours du cycle prolongé (85^{e} à 91^{e} jour), Seasonique inclut 10 microgrammes d'éthinylestradiol au lieu d'un placebo afin de renforcer la suppression folliculaire ovarienne et de diminuer le risque d'ovulation d'échappement. Cependant, on ne sait pas dans quelle mesure l'efficacité contraceptive est modifiée.

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 la contraception (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel sont atteintes dans les 2 heures suivant l'administration orale. Le lévonorgestrel est absorbé complètement après administration orale (biodisponibilité d'environ 100 %) et ne subit pas d'effet de premier passage. L'éthinylestradiol est absorbé dans le tube digestif mais, du fait de l'effet de premier passage dans la muqueuse intestinale et le foie, sa biodisponibilité est d'environ 43 %.

Etat d'équilibre

Lors de l'utilisation continue de Seasonique, les taux sériques de lévonorgestrel augmentent d'environ 3 fois et les taux d'éthinylestradiol d'environ 1,6 fois au 21^{e} jour par rapport au 1er jour du traitement.

L'exposition quotidienne au lévonorgestrel et à l'éthinylestradiol au 21^{e} jour, correspondant à la fin d'un cycle contraceptif classique de 3 semaines, et au 84^{e} jour, à la fin d'un cycle prolongé, a été similaire, sans accumulation supplémentaire du médicament.

Distribution

Le lévonorgestrel se lie fortement aux protéines, principalement à la *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) et à l'albumine sérique. L'éthinylestradiol se lie à l'albumine sérique de manière importante (environ 95 %) mais pas spécifique. L'éthinylestradiol ne se lie pas à la SHBG, mais induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG, influençant 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

Après absorption, le lévonorgestrel est conjugué en position 17?-OH pour former des sulfates et, dans une moindre mesure, des glucuroconjugués dans le plasma.

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

Élimination

Environ 45 % du lévonorgestrel et de ses métabolites sont excrétés dans les urines et environ 32 % sont excrétés dans les selles, principalement sous forme de glucuroconjugués. La demi-vie d'élimination terminale du lévonorgestrel après l'administration d'une dose unique de Seasonique a été d'environ 34 heures.

L'éthinylestradiol est excrété dans les urines et les selles sous forme de glucuroconjugués et de sulfoconjugués et il subit une recirculation entérohépatique. La demi-vie d'élimination terminale de l'éthinylestradiol après l'administration d'une dose unique de Seasonique a été d'environ 18 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez l'animal, 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 la reproduction ont révélé des effets embryotoxiques et fœtotoxiques chez l'animal.

Les données non cliniques pour l'éthinylestradiol et le lévonorgestrel issues des études de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et carcinogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Il convient toutefois de se rappeler que les hormones stéroïdes sexuelles peuvent favoriser la croissance de certains tissus hormonodépendants et de certaines tumeurs.

Evaluation du risque environnemental (ERE)

Les études d'évaluation environnementale ont démontré que les composés contenant de l'éthinylestradiol présentent un risque pour le milieu aquatique, en particulier 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 :

Hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, rouge Allura (E129), polysorbate 80, bleu brillant (E133).

Comprimés pelliculés blancs :

Noyau du comprimé :

Lactose, polacriline potassique, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

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

A 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 boîte contient 91 comprimés pelliculés (84 comprimés roses et 7 comprimés blancs) sous 3 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 PVC/TE/PVDC//Aluminium sont chacune placées dans un sachet en aluminium qui est placé à l'intérieur d'un carton avec la notice.

Les comprimés blancs occupent la cinquième (dernière) rangée de la troisième plaquette thermoformée.

Seule la troisième plaquette thermoformée contient 5 rangées de comprimés et elle est de forme rectangulaire.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout comme les autres produits contenant de l'éthinylestradiol, ce médicament est susceptible de présenter un risque pour le milieu 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
D01 YE64
IRLANDE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 300 105 1 8 : 2 x 28 comprimés pelliculés roses + 1 x (28 comprimés pelliculés roses + 7 comprimés pelliculés blancs) .Boîte de 3 plaquettes.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.