

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **SEASONIQUE**^{MD}

Comprimés de 0,15 mg et de 0,03 mg USP de lévonorgestrel et
d'éthinylestradiol
et
comprimés de 0,01 mg USP
d'éthinylestradiol

Contraceptif oral

Teva Women's Health Inc.
425 Privet Road
Horsham, PA États-Unis 19044

Date de la préparation :
Le 19 octobre 2010

Distributeur :
Laboratoires Paladin Inc.
6111, avenue Royalmount
Montréal (Québec) H4P 2T4

Version 2.1

N° de contrôle de soumission : 140913

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	29
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	36
SURDOSAGE.....	39
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	40
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	42
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	42
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	43
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	44
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES :	44
ESSAIS CLINIQUES	45
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	49
MICROBIOLOGIE.....	51
TOXICOLOGIE	51
RÉFÉRENCES	53
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE	57

Pr SEASONIQUE^{MD}

(Comprimés d'une combinaison de lévonorgestrel 0,15 mg et d'éthinylestradiol 0,03 mg USP
et comprimés d'éthinylestradiol 0,01 mg USP)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimés Comprimés de lévonorgestrel 0,15 mg et d'éthinylestradiol 0,03 mg et d'éthinylestradiol 0,01 mg	Lactose anhydre Lactose monohydraté <i>Pour une liste complète, consultez la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés Seasonique^{MD} (combinaison de lévonorgestrel 0,15 mg et d'éthinylestradiol 0,03 mg et comprimés d'éthinylestradiol 0,01 mg) sont indiqués pour :

- La prévention de la grossesse.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi des comprimés Seasonique^{MD} est contre-indiqué chez les femmes qui répondent aux critères ci-dessous :

- Hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou d'un composant du contenant. Pour une liste complète, voir la section **Formes posologiques, composition et conditionnement** de la monographie de produit.
- Antécédents ou épisode actuel de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques.
- Antécédents ou épisode actuel de troubles vasculaires cérébraux.
- Antécédents ou épisode actuel d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie.
- Cardiopathie valvulaire avec complications.

- Antécédents de signes avant-coureurs ou signes avant-coureurs actuels de thrombose (comme un accident ischémique transitoire ou l'angine de poitrine).
- Affection hépatique évolutive, antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes, ou présence de telles tumeurs.
- Ictère stéroïdodépendant, ictère cholestatique ou antécédents d'ictère lors d'une grossesse.
- Cancer du sein diagnostiqué ou présumé.
- Cancer de l'endomètre ou autre néoplasie œstrogénodépendante confirmée ou présumée.
- Saignement vaginal anormal d'étiologie indéterminée.
- Toute lésion oculaire attribuable à une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel.
- Grossesse présumée ou confirmée.
- Présence de facteurs de risques graves ou multiples de thrombose veineuse ou artérielle tels que :
 - diabète sucré s'accompagnant de symptômes vasculaires;
 - hypertension grave (valeurs persistantes de $\geq 160/100$ mm Hg);
 - dyslipoprotéïnémie grave;
 - prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que la mutation du facteur V Leiden et la résistance à la protéine C activée (PCA), une carence en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S, une hyperhomocystéïnémie (p. ex. due aux mutations MTHFR C677 T ou A1298), une mutation G20210A du gène de la prothrombine ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique);
 - intervention chirurgicale majeure associée à un risque accru de thromboembolie postopératoire;
 - immobilisation prolongée;
 - tabagisme important (> 15 cigarettes par jour) et âge supérieur à 35 ans.
- Antécédents ou épisode actuel de migraines s'accompagnant de symptômes neurologiques focaux.
- Antécédents ou épisode actuel de pancréatite si associée à une hypertriglycéridémie grave.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque s'accroît avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux âgées de plus de 35 ans. Les femmes devraient être informées de ne pas fumer. (Voir la section **Cardiovasculaire** ci-dessous).

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

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

Généralités

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

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

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

C. Anomalies de la vue – perte partielle ou complète

D. Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques

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

F. Augmentation des crises épileptiques

Le contraceptif oral Seasonique^{MD}

Seasonique^{MD} est administré selon un cycle de 91 jours (84 jours de comprimés actifs dosés à 0,15 mg de lévonorgestrel et à 0,03 mg d'éthinylestradiol, suivis de 7 jours de comprimés placebo à 0,01 mg d'éthinylestradiol). La possibilité d'une grossesse doit être éliminée en cas de saignements ou de microrragies imprévus, d'aménorrhée ou d'absence de saignements de retrait, ou de signes et de symptômes de grossesse.

Les renseignements suivants proviennent d'essais menés sur des contraceptifs oraux combinés (COC). L'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné est associée à un risque accru de divers troubles graves, notamment d'infarctus du myocarde, de thromboembolie, d'accident vasculaire cérébral, de néoplasie hépatique et de maladie de la vésicule biliaire, même si le risque de

morbidité grave et de mortalité est faible chez les femmes en bonne santé qui ne présentent pas de facteurs de risque sous-jacents. Le risque de morbidité et de mortalité augmente considérablement en présence d'autres facteurs de risque comme l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité et le diabète.

Au nombre des autres troubles médicaux associés à des effets indésirables circulatoires, on note le lupus érythémateux systémique (1), le syndrome hémolytique urémique (2-4), les maladies intestinales inflammatoires chroniques (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) (5), l'anémie falciforme (6), les maladies cardiaques valvulaires et la fibrillation atriale (7, 8).

On a signalé l'apparition ou la détérioration des troubles suivants aussi bien lors d'une grossesse que lors de l'utilisation des COC, bien qu'une association directe avec les COC n'ait pas été fermement établie : porphyrie (9), lupus érythémateux systémique (10), syndrome hémolytique urémique (11), chorée de Sydenham, (12, 13), herpès gestationis (14, 15), et perte d'audition liée à l'otosclérose (16).

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

Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer du sein

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

Il faut montrer aux femmes qui prennent des contraceptifs oraux comment pratiquer l'auto-examen des seins. Il faut leur dire de prévenir leur médecin dès qu'elles remarquent la présence d'une masse. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé, car s'il y avait apparition d'un cancer du sein, la prise de médicaments contenant des œstrogènes pourrait causer une progression rapide du cancer.

Cancer du col de l'utérus

Le facteur de risque le plus important pour le cancer du col de l'utérus est une infection

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

Cancers hépatocellulaires

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

Voir également la section **Toxicologie de la Partie II** de la monographie de produit.

Cardiovasculaire

Voir également les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Encadré Mises en garde et précautions importantes, Généralités, Hématologique.**

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

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

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

Facteurs prédisposant à la coronaropathie

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

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

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

Thromboembolie

Voir la section **Hématologique**.

Hypertension

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

Endocrinien et métabolisme

Diabète

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

Effets sur les lipides et autres effets métaboliques

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

Gastro-intestinal

Des études épidémiologiques publiées indiquent une association possible entre l'emploi des COC et le développement de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse, quoique cela n'ait pas été établi avec certitude (17-22).

Génito-urinaire

Saignements vaginaux et saignements irréguliers

Au cours de l'essai pivot portant sur Seasonique^{MD}, les saignements inter menstruels et la ménorragie étaient les effets indésirables les plus souvent associés au traitement qui ont mené à un arrêt prématuré de l'étude; en effet, 2,98 % des patientes traitées au moyen de Seasonique^{MD} ont mis fin à leur participation en raison de saignements inter menstruels et 2,78 % des patientes ont cessé le traitement en raison de ménorragie. Voir également **Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques**.

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

Léiomyomes

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

Hématologique

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

L'utilisation de tout contraceptif oral combiné comporte un risque accru de TEV par rapport à la non-utilisation d'une telle méthode contraceptive. Le risque excédentaire de TEV est maximal durant la première année d'emploi d'un contraceptif oral combiné. Le risque accru de TEV associé à la prise d'un contraceptif oral combiné est inférieur au risque de TEV associé à la grossesse, qui est évalué à 60 cas par 100 000 grossesses. La TEV est fatale dans 1 à 2 % des cas. (23)

Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse

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

Si l'on soupçonne une prédisposition héréditaire ou acquise à la TEV chez une femme, on doit

lui recommander de consulter un spécialiste avant de décider de prendre un COC quelconque.

Hépatique/Biliaire/Pancréatique

Ictère

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

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

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

Nodules hépatiques

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

Maladie de la vésicule biliaire

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

Immunitaire

Angioedème

Les œstrogènes d'origine exogène peuvent provoquer ou exacerber les symptômes de l'angioedème, plus particulièrement chez les femmes souffrant d'un angioedème héréditaire (24-26).

Neurologique

Migraines et céphalées

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

INDICATIONS).

Épilepsies et convulsions

Les patientes atteintes d'épilepsie ou d'autres troubles convulsifs traitées avec des anticonvulsifs doivent être surveillées étroitement quand elles prennent des contraceptifs hormonaux. Chez certaines patientes traitées au moyen d'anticonvulsifs, une méthode contraceptive autre que les contraceptifs hormonaux pourrait être recommandée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicamenteuses**). Si une femme a des crises nouvelles ou exacerbées pendant qu'elle prend Seasonique^{MD}, il faut réévaluer l'utilisation de Seasonique^{MD}.

Ophtalmologique

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

Considérations péri opératoires

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

Psychiatrique

Troubles affectifs

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

Rénal

Rétention hydrique

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

Fonction sexuelle et reproduction

Retour à la fertilité

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

Aménorrhée

Seasonique^{MD} est administré selon un cycle de 91 jours (84 jours de comprimés actifs dosés à 0,15 mg de lévonorgestrel et à 0,03 mg d'éthinylestradiol suivis de 7 jours de comprimés placebo à 0,01 mg d'éthinylestradiol). En cas de saignements ou de microorragies imprévus, d'absence de saignements de retrait ou d'aménorrhée, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.

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

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

Efficacité réduite

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

Populations particulières

Femmes enceintes :

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

Femmes qui allaitent :

Chez la femme qui allaite, l'utilisation de contraceptifs hormonaux entraîne l'excrétion de constituants hormonaux dans le lait maternel, ce qui peut en réduire la quantité et la qualité. Des études publiées ont indiqué que pendant la lactation, 0,1 % de la dose maternelle quotidienne de lévonorgestrel (27) et 0,02 % de la dose maternelle quotidienne d'éthinylestradiol (28) peut être transféré au nouveau-né par le lait maternel. Quelques effets indésirables ont été signalés chez l'enfant, y compris l'ictère et l'augmentation du volume mammaire (29). Pour la femme qui allaite, il est conseillé de ne pas utiliser de contraceptifs oraux combinés, mais plutôt d'autres formes de contraception jusqu'à ce qu'elle ait complètement sevré son enfant. Aucune étude

officielle sur Seasonique^{MD} et les femmes qui allaitent n'a été menée.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de Seasonique^{MD} n'ont pas été établies chez les femmes de moins de 18 ans.

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

Gériatrie

Seasonique^{MD} n'est pas indiqué après la ménopause.

Surveillance et analyses de laboratoire

Examen physique et suivi

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

- tumeurs hépatiques bénignes
- hémorragie cérébrale
- thrombose cérébrale
- anomalies congénitales
- maladie de la vésicule biliaire
- hypertension
- thrombose mésentérique

- infarctus du myocarde
- lésions neuro-oculaires (p. ex. thrombose rétinienne)
- embolie pulmonaire
- thrombophlébite

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

- douleurs abdominales
- aménorrhée pendant et après le traitement
- perturbations auditives
- métrorragie
- changements touchant les seins (sensibilité, augmentation de volume, sécrétions)
- cataractes
- changements dans l'appétit
- changement de la courbure de la cornée (accentuation)
- changement au flux menstruel
- modification de la libido
- variation du poids corporel (augmentation ou diminution)
- chloasma ou mélasme pouvant persister
- ictère cholestatique
- chorée
- symptômes évocateurs d'une cystite
- diarrhée
- étourdissements
- dysménorrhée
- œdème
- hyperplasie endocervicale
- érythème polymorphe
- érythème noueux
- symptômes gastro-intestinaux (p. ex. crampes abdominales et ballonnements)
- céphalée
- syndrome hémolytique et urémique
- éruptions hémorragiques
- hirsutisme
- hypersensibilité
- atteinte de la fonction rénale
- augmentation de la taille d'un léiomyome utérin
- intolérance aux lentilles cornéennes
- alopécie
- dépression mentale
- migraine
- nervosité

- névrite optique
- pancréatite
- syndrome de type prémenstruel
- porphyrie
- diminution possible de la quantité de lait maternel, lorsque le traitement est commencé immédiatement après l'accouchement
- éruptions cutanées (y compris une éruption allergique)
- phénomène de Raynaud
- diminution de la tolérance aux glucides
- thrombose rétinienne
- rhinite
- microrragies
- infertilité temporaire après l'arrêt du traitement
- urticaire
- candidose vaginale
- pertes vaginales
- vaginite

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux de réactions indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas correspondre aux taux observés en pratique, et ils ne doivent pas être comparés aux taux observés lors d'essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les réactions indésirables au médicament tirées d'essais cliniques sont utiles pour identifier des événements indésirables liés au médicament et pour le calcul approximatif des taux.

Les données d'innocuité sur Seasonique^{MD}, [cohortes d'analyses en intention de traiter], portaient sur 4 035 cycles de 91 jours (13 293 cycles de 28 jours) des études PSE-301, PSE-302 et PSE-304 combinées. La cohorte d'analyse en intention de traiter comprenait des patients qui avaient complété au moins un cycle de traitement.

L'étude pivot PSE-301 était un essai clinique de phase III, randomisé et multicentrique visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Seasonique^{MD} ainsi que d'un autre régime posologique qui comprenait un contraceptif oral de 91 jours pendant un an (quatre cycles de 91 jours). Ce régime posologique expérimental de 91 jours était identique à Seasonique^{MD}, sauf que la dose unique d'éthinylestradiol administrée pendant les sept derniers jours de chaque cycle de 91 jours était plus élevée. Ce régime expérimental à dose plus élevée et son usage ne sont pas approuvés au Canada.

L'étude de soutien PSE-302 était un essai clinique de phase III, randomisé et multicentrique servant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Seasonique^{MD}, un régime posologique expérimental de 91 jours (voir ci-dessus), un troisième régime expérimental de 28 jours et un quatrième contraceptif oral de 28 jours où du lévonorgestrel à 0,15 mg et de l'éthinylestradiol à 0,03 mg ont

été pris pendant 21 jours, suivis d'un placebo pendant sept jours (régime 21/7). La durée de l'étude PSE-302 était d'un an (quatre cycles de 91 jours ou treize cycles de 28 jours, selon le régime). L'usage de ni l'un ni l'autre des ces régimes expérimentaux n'est approuvé au Canada.

L'étude PSE-304 était une étude d'innocuité de prolongation où les sujets ayant terminé les études PSE-301 ou 302 et ayant eu une exposition d'un an à l'un des régimes posologique de ces études étaient admissibles à recevoir Seasonique^{MD} (ou le régime expérimental à dose plus élevé de 91 jours) sur une période allant jusqu'à trois années additionnelles. Pendant l'étude PSE-304, toutes les patientes qui ont au départ reçu le régime expérimental de 91 jours ont par la suite reçu Seasonique^{MD}. Malgré ce changement, tous les sujets ont été analysés dans le groupe où ils avaient été affectés à l'origine.

Les données sur l'innocuité avec un contraceptif oral qui contient une dose semblable de lévonorgestrel (0,15 mg) et d'éthinylestradiol (0,03 mg), mais pris dans un régime mensuel conventionnel (21/7), sont disponibles uniquement pour un an pour l'étude PSE-302.

Les tableaux 1 et 2 montrent les effets indésirables signalés par au moins un pour cent ou plus des patientes de l'étude pivot PSE-301, l'étude de soutien PSE-302 et l'étude sur l'innocuité de prolongation PSE-304.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus avec le traitement signalés à une fréquence de ≥ 1 % des sujets de l'étude PSE-301 et PSE-302

Catégorisation d'après MedDRA par système, appareil ou organe touché	Étude pivot PSE-301		Étude de soutien PSE-302			
	Seasonique ^{MD} (N = 1 006)		Seasonique ^{MD} (N = 95)		Régime 21/7 ^a (N = 93)	
	N	%	N	%	N	%
Troubles sanguins et du système lymphatique						
Anémie (sap)	1	0,10	1	1,05	0	0,00
Troubles de l'oreille et du labyrinthe						
Vertiges	2	0,20	1	1,05	0	0,00
Douleurs à l'oreille	1	0,10	2	2,11	0	0,00
Labyrinthite (sap)	0	0,00	1	1,05	0	0,00
Troubles oculaires						
Conjonctivite	5	0,50	1	1,05	0	0,00
Troubles gastro-intestinaux						
Nausées	45	4,47	3	3,16	7	7,53
Distension abdominale	25	2,49	2	2,11	2	2,15
Diarrhée (sap)	19	1,89	1	1,05	0	0,00
Vomissements (sap)	18	1,79	1	1,05	3	3,23

Catégorisation d'après MedDRA par système, appareil ou organe touché	Étude pivot PSE-301		Étude de soutien PSE-302			
	Seasonique ^{MD} (N = 1 006)		Seasonique ^{MD} (N = 95)		Régime 21/7 ^a (N = 93)	
	N	%	N	%	N	%
Douleur abdominale (sap)	17	1,69	4	4,21	1	1,08
Inconfort dentaire	12	1,19	1	1,05	2	2,15
Dyspepsie	12	1,19	1	1,05	1	1,08
Douleur abdominale supérieure	9	0,89	1	1,05	0	0,00
Douleur abdominale inférieure	5	0,50	1	1,05	0	0,00
Empoisonnement alimentaire	1	0,10	1	1,05	0	0,00
Stomatite aphteuse	0	0,00	1	1,05	0	0,00
Troubles généraux et affections liées au site d'administration						
Fatigue	29	2,88	0	0,00	1	1,08
Maladie évoquant l'influenza	5	0,50	2	2,11	4	4,30
Pyrexie	4	0,40	1	1,05	1	1,08
Maladies du système immunitaire						
Hypersensibilité (sap)	10	0,99	1	1,05	1	1,08
Allergie saisonnière	8	0,80	2	2,11	0	0,00
Infections et infestations						
Nasopharyngite	72	7,16	8	8,42	12	12,90
Sinusite (sap)	65	6,46	7	7,37	3	3,23
Infection des voies respiratoires supérieures (sap)	49	4,87	4	4,21	1	1,08
Infection urinaire (sap)	45	4,47	4	1,21	7	7,53
Pharyngite streptococcique	31	3,08	5	5,26	2	2,15
Infections fongiques (sap)	26	2,58	1	1,05	4	4,30
Bronchite (sap)	25	2,49	3	3,16	1	1,08
Vaginite fongique (sap)	20	1,99	0	0,00	0	0,00
Influenza	18	1,79	3	3,16	3	3,23
Vaginite bactérienne (sap)	13	1,29	3	3,16	3	3,23
Gastro-entérite virale (sap)	12	1,19	0	0,00	0	0,00
Infection d'oreille (sap)	10	0,99	2	2,11	1	1,08
Herpès simplex	9	0,89	2	2,11	0	0,00
Candidose vaginale	6	0,60	2	2,11	2	2,15
Gastro-entérite (sap)	5	0,50	2	2,11	4	4,30
Pneumonie (sap)	3	0,30	1	1,05	1	1,08
Vaginite	2	0,20	2	2,11	0	0,00
Cystite (sap)	1	0,10	1	1,05	0	0,00
Piqûre d'insecte infectée	1	0,10	1	1,05	1	1,08
Infection des voies respiratoires (sap)	1	0,10	1	1,05	0	0,00

Catégorisation d'après MedDRA par système, appareil ou organe touché	Étude pivot PSE-301		Étude de soutien PSE-302			
	Seasonique ^{MD} (N = 1 006)		Seasonique ^{MD} (N = 95)		Régime 21/7 ^a (N = 93)	
	N	%	N	%	N	%
Tinea corporis	0	0,00	1	1,05	0	0,00
Infection aux seins (sap)	0	0,00	1	1,05	0	0,00
Endométrite (sap)	0	0,00	1	1,05	0	0,00
Blessure, empoisonnement et complications découlant des procédures						
Douleur après une intervention	6	0,60	2	2,11	1	1,08
Fracture au pied	2	0,20	1	1,05	0	0,00
Blessure aux membres (sap)	2	0,20	1	1,05	0	0,00
Claquage musculaire	2	0,20	1	1,05	0	0,00
Fracture des côtes	0	0,00	1	1,05	0	0,00
Examens						
Gain pondéral	53	5,27	0	0,00	1	1,08
Augmentation de la tension artérielle	4	0,40	2	2,11	0	0,00
Augmentation des triglycérides	1	0,10	1	1,05	0	0,00
Augmentation du glucose sérique	0	0,00	1	1,05	0	0,00
Troubles du métabolisme et nutritionnels						
Augmentation de l'appétit (sap)	6	0,60	1	1,05	0	0,00
Rétention hydrique	1	0,10	1	1,05	0	0,00
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs						
Douleurs lombaires	21	2,09	1	1,05	2	2,15
Arthralgie	17	1,69	0	0,00	0	0,00
Enflure périphérique	11	1,09	1	1,05	1	1,08
Crampes musculaires	5	0,50	1	1,05	0	0,00
Myalgie	5	0,50	1	1,05	0	0,00
Douleurs cervicales	4	0,40	1	1,05	1	1,08
Tendinite	3	0,30	1	1,05	0	0,00
Ostéoarthrose (sap)	0	0,00	1	1,05	0	0,00
Douleur à un membre	0	0,00	2	2,11	0	0,00
Troubles du système nerveux						
Mal de tête (sap)	39	3,88	3	3,16	3	3,23
Migraine (sap)	18	1,79	1	1,05	1	1,08
Mal de tête aggravé (sap)	11	1,09	1	1,05	0	0,00

Catégorisation d'après MedDRA par système, appareil ou organe touché	Étude pivot PSE-301		Étude de soutien PSE-302			
	Seasonique ^{MD} (N = 1 006)		Seasonique ^{MD} (N = 95)		Régime 21/7 ^a (N = 93)	
	N	%	N	%	N	%
Étourdissements	8	0,80	2	2,11	0	0,00
Syncope	3	0,30	1	1,05	1	1,08
Grossesse, période puerpérale et conditions prénatales						
Grossesse (sap)	3	0,3	1	1,05	2	2,15
Troubles psychiatriques :						
Sautes d'humeur	35	3,48	2	2,11	2	2,15
Dépression	30	2,98	4	4,21	1	1,08
Baisse de libido	14	1,39	2	2,11	1	1,08
Anxiété	11	1,09	0	0,00	0	0,00
Irritabilité	10	0,99	1	1,05	0	0,00
Trouble de dépression majeur (sap)	1	0,10	1	1,05	0	0,00
Anxiété aggravée	1	0,10	1	1,05	1	1,08
Altération de l'humeur	0	0,00	1	1,05	0	0,00
Maladies rénales et urinaires						
Calculs rénaux (sap)	2	0,20	1	1,05	0	0,00
Troubles du système reproducteur et des seins						
Saignements inter menstruels	116	11,53	10	10,53	2	2,15
Ménorragie	58	5,77	4	4,21	2	2,15
Dysménorrhée	36	3,58	2	2,11	4	4,30
Sensibilité des seins	29	2,88	1	1,05	1	1,08
Dysplasie cervicale	6	0,60	3	3,16	1	1,08
Dyspareunie (sap)	3	0,30	1	1,05	0	0,00
Pertes vaginales	3	0,30	1	1,05	1	1,08
Prurit génital chez la femme	2	0,20	1	1,05	0	0,00
Douleur pelvienne (sap)	2	0,20	1	1,05	2	2,15
Saignement post-coïtal	2	0,20	1	1,05	1	1,08
Mastite	0	0,00	1	1,05	0	0,00
Douleur aux mamelons	0	0,00	1	1,05	0	0,00
Rupture d'un kyste ovarien	0	0,00	1	1,05	0	0,00
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Pharyngite	20	1,99	1	1,05	3	3,23
Congestion sinusale	18	1,79	1	1,05	1	1,08
Toux	9	0,89	2	2,11	0	0,00

Catégorisation d'après MedDRA par système, appareil ou organe touché	Étude pivot PSE-301		Étude de soutien PSE-302			
	Seasonique ^{MD} (N = 1 006)		Seasonique ^{MD} (N = 95)		Régime 21/7 ^a (N = 93)	
	N	%	N	%	N	%
Rhinite allergique (sap)	4	0,40	1	1,05	1	1,08
Effets sur la peau et sous-cutanés						
Troubles tissulaires						
Acné (sap)	52	5,17	8	8,42	1	1,08
Acné aggravée	4	0,40	1	1,05	1	1,08
Dermatite exfoliante (sap)	0	0,00	1	1,05	0	0,00
Kyste épidermique	0	0,00	1	1,05	0	0,00
Séborrhée	0	0,00	1	1,05	0	0,00
Lésions cutanées (sap)	0	0,00	1	1,05	0	0,00

^a LNG 0,150 mg/EE 0,03 mg pendant 21 jours, suivis d'un placebo pendant 7 jours
sap : sans autre précision

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

Tableau 2 : Effets indésirables liés au traitement signalés à une fréquence de ≥ 1 % de sujets dans l'étude sur l'innocuité de prolongation PSE-304

Catégorisation d'après MedDRA par système, appareil ou organe touché	Étude PSE-304	
	Seasonique ^{MD} (N = 173)	
	N	%
Troubles sanguins et du système lymphatique		
Lymphadénopathie	2	1,16
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		
Mal des transports	3	1,73
Troubles oculaires		
Conjonctivite	2	1,16
Troubles gastro-intestinaux		
Douleurs abdominales supérieures	7	4,05
Diarrhée	7	4,05
Dyspepsie	6	3,47
Nausées	5	2,89
Constipation	4	2,31
Inconfort à l'estomac	4	2,31
Distension abdominale	3	1,73
Mal de dents	3	1,73
Vomissements	3	1,73

Catégorisation d'après MedDRA par système, appareil ou organe touché	Étude PSE-304	
	Seasonique^{MD}	
	(N = 173)	
	N	%
Douleurs abdominales inférieures	2	1,16
Flatulences	2	1,16
Empoisonnement alimentaire	2	1,16
Réflexe de reflux gastro-oesophagien	2	1,16
Syndrome du côlon irritable	2	1,16
Troubles généraux et affections liées au site d'administration		
Fatigue	4	2,31
Inconfort à la poitrine	3	1,73
Pyrexie	3	1,73
Maladies du système immunitaire		
Hypersensibilité	3	1,73
Allergie saisonnière	3	1,73
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	34	19,65
Nasopharyngite	26	15,03
Vaginite bactérienne	19	10,98
Influenza	18	10,40
Sinusite	18	10,40
Infection urinaire	16	9,25
Bronchite	13	7,51
Infection mycotique vulvovaginale	13	7,51
Infection fongique	7	4,05
Gastroentérite	7	4,05
Pharyngite streptococcique	6	3,47
Gastroentérite virale	5	2,89
Herpès simplex	5	2,89
Otite	3	1,73
Pneumonie	3	1,73
Abcès dentaire	3	1,73
Candidose vaginale	3	1,73
Candidose	2	1,16
Condylome acuminé	2	1,16
Cystite	2	1,16
Pharyngite	2	1,16
Amygdalite	2	1,16
Infection dentaire	2	1,16
Infection virale	2	1,16

Catégorisation d'après MedDRA par système, appareil ou organe touché	Étude PSE-304	
	Seasonique ^{MD} (N = 173)	
	N	%
Blessure, empoisonnement et complications découlant des procédures		
Douleur liée à une intervention	5	2,89
Piqûre d'arthropode	3	1,73
Contusion	3	1,73
Accident de la route	3	1,73
Entorse articulaire	2	1,16
Claquage musculaire	2	1,16
Blessure à un tendon	2	1,16
Examens		
Augmentation du poids	16	9,25
Augmentation de la tension artérielle	8	4,62
Frottis cervical anormal	2	1,16
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs		
Douleurs lombaires	21	12,14
Arthralgie	7	4,05
Myalgie	6	3,47
Spasmes musculaires	5	2,89
Protrusion des disques intervertébraux	3	1,73
Douleur à l'épaule	3	1,73
Douleur musculo-squelettique	2	1,16
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	38	21,97
Migraine	8	4,62
Maux de sinus	6	3,47
Étourdissements	3	1,73
Troubles psychiatriques		
Insomnie	13	7,51
Anxiété	10	5,78
Dépression	10	5,78
Baisse de libido	3	1,73
Trouble bipolaire	2	1,16
Troubles du système reproducteur et des seins		
Métrorragie	16	9,25
Dysménorrhée	15	8,67

Catégorisation d'après MedDRA par système, appareil ou organe touché	Étude PSE-304	
	Seasonique ^{MD} (N = 173)	
	N	%
Dysplasie cervicale	11	6,36
Masse au sein	4	2,31
Érythème cervical	3	1,73
Saignements vaginaux	3	1,73
Sensibilité des seins	2	1,16
Kyste cervical	2	1,16
Ménorragie	2	1,16
Pertes vaginales	2	1,16
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Douleur du pharyngo-larynx	8	4,62
Congestion sinusale	7	4,05
Toux	5	2,89
Congestion nasale	5	2,89
Congestion des voies respiratoires	2	1,16
Troubles liés aux tissus cutanés et sous-cutanés		
Éruption cutanée	5	2,89
Dermatite de contact	4	2,31
Acné	3	1,73
Interventions chirurgicales et médicales		
Extraction d'une dent	3	1,73
Extraction d'une dent de sagesse	2	1,16
Troubles vasculaires		
Bouffées de chaleur	3	1,73
Hypertension	2	1,16

Remarque : tous les sujets qui faisaient partie du groupe à régime expérimental à dose plus élevée de 91 jours ont fini par prendre Seasonique^{MD}, mais les analyses ont été faites de façon distincte. Les effets indésirables observés chez des sujets affectés à l'origine au groupe à dose plus élevée étaient en général semblables à ceux observés avec Seasonique^{MD}.

Effets indésirables du médicament peu courants déterminés au cours d'essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le groupe de traitement de Seasonique^{MD} à une fréquence de < 1 % dans les études PSE-301, PSE-302 et PSE-304 :

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

Troubles des oreilles et du labyrinthe : congestion de l'oreille.

Troubles endocriniens : hypothyroïdisme acquis, goitre, nodule thyroïdien.

Troubles oculaires : sécheresse oculaire, névrite optique.

Troubles gastro-intestinaux : appendicite, gastrite, hématomèse, hématochésie, hémorroïdes, hernie hiatale, selles liquides, nausées aggravées, reflux œsophagien aggravé, pancréatite, calcul aux glandes salivaires, obstruction de l'intestin grêle, dents impactées.

Troubles généraux et troubles au site d'administration : douleur thoracique, sensation de chaleur, gueule de bois, malaise, masse, œdème, œdème périphérique, douleur, soif, ulcère, faiblesse.

Maladies hépatobiliaires : cholélithiase, cholécystite.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité au médicament.

Infections et infestations : abcès, infection bactérienne, infection de la vessie, cellulite mammaire, infection à candida, cervicite, dermatophytose, alvéolite sèche, infection oculaire, gastroentérite à salmonelle, gastroentérite à shigella, infection à chlamydia génito-urinaire, gingivite infectieuse, infection à Helicobacter, herpès zoster, orgelet, mononucléose infectieuse, infections des reins, laryngite chronique, infection localisée, otite de l'oreille moyenne, atteinte inflammatoire pelvienne, périodontite, infection de plaie au site post-intervention, sialoadénite, abcès de la peau et des tissus sous-cutanés, infection de la peau, caries dentaires, infection vaginale, vulvovaginite trichomonale.

Blessure, empoisonnement et complications découlant d'interventions : abrasion (sap), morsure d'animal, morsure d'arthropode, piqûre d'arthropode, blessure au dos (sap), fracture de la clavicule, fracture du pied, fracture de la main, entorse articulaire, lacération, blessure ligamentaire (sap), blessure à un membre (sap), claquage musculaire, hémorragie liée à une intervention, fracture du radius, fracture d'une côte, accident de la route, blessure à une dent, brûlure thermique, fracture du poignet.

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

Troubles du métabolisme et nutritionnels : anorexie, diminution de l'appétit, diabète sucré, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline.

Trouble musculo-squelettique et des tissus conjonctifs : arthrite, masse axillaire, chondrite, costochondrite, dégénération des disques intervertébraux, hernie des disques intervertébraux, enflure des articulations, raideurs articulaires, douleurs cervicales, raideurs cervicales,

ostéopénie, douleur aux extrémités, douleur à la mâchoire, arthrite rhumatoïde aggravée, trouble de l'articulation temporo-mandibulaire.

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

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

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

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

Troubles du système reproducteur et des seins : pertes mammaires, douleurs aux seins, engorgement des seins, augmentation du volume des seins, endométriose, galactorrhée, éruption cutanée génitale, menstruations irrégulières, kyste ovarien, ovaires polykystiques, spasme utérin, irritation vaginale, trouble vulvaire, inconfort vulvovaginal, sécheresse vulvovaginale.

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

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

Circonstances sociales : exposition à une maladie transmissible.

Maladies vasculaires : hypertension aggravée, hypotension orthostatique.

Saignement vaginal

Les saignements inter menstruels et la ménorragie étaient les effets indésirables liés au traitement les plus souvent identifiés comme ayant mené à l'arrêt du traitement pour les patientes du groupe qui prenait Seasonique^{MD} dans l'étude PSE-301. Voir également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaires**.

Également, dans l'étude de soutien PSE-302, les saignements inter menstruels et la ménorragie étaient les effets indésirables liés au traitement les plus souvent signalés chez les sujets traités par Seasonique^{MD} par rapport aux sujets traités au LNG à 0,150 mg/EE 0,03 mg pendant 21 jours et suivis d'un placebo pendant 7 jours. Voir le Tableau 1 ci-dessus.

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

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

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

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

Dans l'étude pivot PSE-301, le nombre médian de jours de saignements prévus et/ou de microrragies par cycle de 91 jours était constant à 3 jours pendant les quatre cycles de 91 jours du groupe du traitement par Seasonique^{MD}.

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

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

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

Dans l'étude de soutien PSE-302, le nombre médian de jours de saignements et/ou de microrragies au total dans le groupe de traitement par Seasonique^{MD} est passé de 4,3 jours par patiente-mois au cours du premier cycle de 91 jours à 3,1 jours par patiente-mois au cours du 4^e

cycle de 91 jours. Le nombre médian de jours de saignements et/ou de microrragies au total chez les sujets traités au LNG à 0,15 mg/EE 0,03mg pendant 21 jours suivis d'un placebo pendant 7 jours variait de 3 à 5 jours par mois au cours des 13 cycles de 28 jours.

Biopsies de l'endomètre

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

Événements thromboemboliques

Il y a eu un cas de thromboembolie veineuse chez une femme atteinte d'une mutation Leiden du facteur V traitée par Seasonique^{MD} dans l'étude PSE-301 et un cas d'infarctus du myocarde non associé à l'onde Q secondaire à un spasme coronaire chez une autre femme traitée par Seasonique^{MD} dans l'étude PSE-304. Voir également la section **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit** ci-dessous.

Poids

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

Observations anormales hématologiques et de chimie clinique

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

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

traitement. Dans l'étude PSE-301, 13,2 % des sujets du groupe de traitement par Seasonique^{MD}, qui avaient des valeurs normales de triglycérides au début de l'étude, avaient des valeurs qui dépassaient la limite normale supérieure à la fin du traitement, 5,8 % des sujets qui avaient un taux de LDL normal au début de l'étude, avaient des valeurs qui dépassaient les limites normales supérieures à la fin du traitement et 2,3 % des sujets ont présenté une baisse du taux de HDL à la fin du traitement.

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

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

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

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

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

Troubles gastro-intestinaux : spasme rectal.

Infections et infestations : Appendicite.

Examens : Augmentation de la lactico-déshydrogénase sanguine.

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

Néoplasme : Léiomyome utérin.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Embolie pulmonaire.

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

Troubles vasculaires : Thrombose veineuse profonde, thrombose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Interactions médicament-médicament

Classe du composé	Médicament	Mécanisme présumé	Traitement proposé
Antiacides		Réduction de l'absorption intestinale du progestatif.	Administrer à deux heures d'intervalle.
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation entéro-hépatique; urgence intestinale.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Rifabutine Rifampicine (30)	Augmentation du métabolisme des progestatifs. Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode.

Tableau 3 : Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux			
Classe du composé	Médicament	Mécanisme présumé	Traitement proposé
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomiques hépatiques ainsi qu'une perturbation de la circulation entéro-hépatique.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Troléandomycine	Retard possible du métabolisme des contraceptifs oraux augmentant le risque d'ictère cholestatique.	
Anticonvulsivants (31-33)	Carbamazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Topiramate	Induction des enzymes microsomiques hépatiques. Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la fixation des progestatifs et de l'éthinylestradiol à la SHBG.	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (50 µg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode.
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode.
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Réduction des taux de triglycérides et de cholestérol sériques élevés ayant pour effet de diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux.	Utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs de protéase du VIH (34)	Ritonavir	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (29,35)	Névirapine	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Benzodiazépines Hydrate de chloral Gluthétimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode ou des contraceptifs oraux à dose plus élevée.

Classe du composé	Médicament	Mécanisme présumé	Traitement proposé
Autres médicaments :	Analgésiques Antihistaminiques Préparations contre la migraine Phénylbutazone Vitamine E	Une efficacité réduite des contraceptifs oraux a été signalée. Cela reste à confirmer.	

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

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Traitement proposé
Alcool		Augmentation possible des concentrations d'éthanol ou d'acétaldéhyde.	À prendre avec prudence.
Agonistes alpha II adrénergiques	Clonidine	Augmentation de l'effet de sédation	À prendre avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Diminution de l'efficacité due à l'augmentation des facteurs de coagulation. Cependant, potentialisation possible de l'action pharmacodynamique chez certaines patientes prenant des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode.
Anticonvulsivants	Tous	Les œstrogènes peuvent faire augmenter le risque de crises d'épilepsie.	Utiliser une autre méthode.

Tableau 4 : Modification de l'action de certains médicaments par les contraceptifs oraux

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Traitement proposé
	Lamotrigine (36-40)	Une diminution significative des concentrations plasmatiques de lamotrigine ont été observées suite à l'administration de contraceptifs oraux combinés. Cet effet pourrait être le résultat d'une induction du processus de glucoronidation de la lamotrigine. Des niveaux inférieurs de lamotrigine peuvent induire de nouvelles crises.	Utiliser une autre méthode.
Antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Altération possible de la tolérance au glucose et élévation possible de la glycémie.	Utiliser un contraceptif oral combiné à faible dose ou une autre méthode. Surveiller la glycémie.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthyl dopa	Rétention sodée due à l'œstrogène, mais aucun effet attribuable au progestatif.	Utiliser des contraceptifs oraux à faible dose d'œstrogène ou utiliser une autre méthode.
	Bêta-bloquants	Augmentation de l'effet du médicament (diminution du métabolisme).	Ajuster la dose de médicament, au besoin. Surveiller les paramètres cardiovasculaires.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Augmentation du métabolisme et de la clairance rénale.	Il se peut qu'on doive augmenter la dose du médicament.
	Antipyrine	Altération du métabolisme.	Diminuer la dose du médicament.
	AAS	Réduction possible des effets de l'AAS par l'utilisation à court terme de contraceptifs oraux.	Il se peut qu'on doive augmenter la dose d'AAS en cas de traitement prolongé par ce produit.
Acide aminocaproïque		Hypercoagulabilité possible en théorie due à l'augmentation des facteurs de coagulation.	Éviter l'emploi concomitant.

Tableau 4 : Modification de l'action de certains médicaments par les contraceptifs oraux			
Classe du composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Traitement proposé
Agents bêtamimétiques	Isoprotérénol	Réduction de la réponse à ces médicaments provoquée par l'œstrogène.	Ajuster la dose de médicament, au besoin. L'arrêt du contraceptif oral peut entraîner une activité excessive du médicament.
Caféine		Amplification possible des effets de la caféine due à l'altération possible du métabolisme hépatique de la caféine.	À prendre avec prudence.
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Opposition possible de l'action hypocholestérolémiante. Augmentation possible du métabolisme du clofibrate.	Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée des concentrations sériques.	Il peut être nécessaire de diminuer la dose.
Cyclosporine		Augmentation possible des concentrations de cyclosporine et de l'hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il se peut qu'on doive diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		Altération du métabolisme des folates signalée lors de la prise de contraceptifs oraux.	Il peut être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou d'administrer un supplément.
Mépidine		Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC due à la diminution du métabolisme de la mépidine.	Utiliser en association avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments apparentés	Potentialisation de l'effet hyperprolactinémiant de ces médicaments par l'œstrogène.	Employer d'autres médicaments ou un contraceptif oral à plus faible dose. Si une galactorrhée ou une hyperprolactinémie survient, utiliser une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Augmentation de l'effet (accélération du métabolisme).	À prendre avec prudence.
Théophylline	Tous	Réduction de l'oxydation et effet toxique possible.	À prendre avec prudence. Surveiller les concentrations de théophylline.

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Traitement proposé
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (et peut-être d'autres agents de ce type)	Augmentation des effets indésirables, p. ex. dépression	À prendre avec prudence.
Vitamine B ₁₂		Réduction des concentrations sériques de vitamine B ₁₂ signalée	Il peut être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou d'administrer un supplément.

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

L'existence d'interactions médicament-médicament avec Seasonique^{MD} n'a pas été établie dans des études officielles.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interactions avec les aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les produits naturels contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent stimuler la production d'enzymes hépatiques (cytochrome P450) ainsi que du transporteur glycoprotéine p, et aussi réduire l'efficacité des stéroïdes contraceptifs. Ils peuvent même entraîner l'apparition de métrorragies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

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

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

Tests de la fonction hépatique

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

Tests de coagulation

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

Test de la fonction thyroïdienne

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

Lipoprotéines

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

Gonadotropines

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

Tolérance au glucose

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

Prélèvement de tissus

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

Interactions médicament-habitudes de vie

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

Aucune étude sur les effets de Seasonique^{MD} sur la capacité de conduire ou d'opérer de la machinerie n'a été menée.

Bienfaits non contraceptifs des contraceptifs oraux

Plusieurs bienfaits ont été signalés.

1. Les contraceptifs oraux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'ovaire et de l'endomètre.
2. Les contraceptifs oraux réduisent le risque d'affections bénignes du sein et, par conséquent, la fréquence des biopsies mammaires.

3. Les contraceptifs oraux réduisent le risque d'apparition de kystes fonctionnels de l'ovaire.
4. Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang pendant leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive.
5. Les contraceptifs oraux peuvent réduire la gravité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel, et diminuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres affections liées aux androgènes.
6. Les contraceptifs oraux diminuent l'incidence des infections pelviennes aiguës et, de ce fait, diminuent aussi l'incidence des grossesses ectopiques.
7. Les contraceptifs oraux ont des effets bénéfiques potentiels sur l'endométriose.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

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

Posologie recommandée et modification posologique

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

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

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

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

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

Si une microrragie ou une métrorragie survient, la patiente doit continuer à prendre le produit comme il a été prescrit. Ce type de saignements est habituellement passager et peu important. Par contre, si le saignement est persistant ou prolongé, la patiente doit consulter son professionnel de la santé.

Chez la femme qui n'allait pas, le traitement contraceptif par Seasonique^{MD} ne doit pas être amorcé moins de 28 jours après l'accouchement en raison d'un risque accru de thromboembolie. Il faut tenir compte du risque accru de troubles thromboemboliques associés à la période post-partum lorsque des comprimés de Seasonique^{MD} sont administrés au cours de cette période (voir également les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

On doit dire à la patiente d'utiliser une méthode contraceptive additionnelle non hormonale pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés. Cependant, si la patiente a eu une relation sexuelle, il faut envisager la possibilité que l'ovulation ou la conception puissent avoir eu lieu avant l'amorce du traitement. Le traitement par Seasonique^{MD} peut être entrepris immédiatement après un avortement au cours du premier trimestre; si la patiente commence son utilisation de Seasonique^{MD} immédiatement après l'avortement, aucune méthode contraceptive additionnelle n'est nécessaire.

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

Administration

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

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

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

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

À la suite d'un accouchement ou d'un avortement au deuxième trimestre : Il faut aviser les patientes de commencer à prendre Seasonique^{MD} le jour 21 à 28 après l'accouchement ou l'avortement au deuxième trimestre, après avoir consulté leur médecin. Si la patiente commence le traitement plus tard, il faut dire à la patiente d'utiliser une autre méthode contraceptive (barrière) pendant les 7 premiers jours de la prise de Seasonique^{MD}. Cependant, si la patiente a eu une relation sexuelle, il faut exclure la possibilité d'une grossesse avant le début de l'utilisation, ou encore, il faut dire à la patiente d'attendre sa prochaine période menstruelle avant de commencer à prendre Seasonique^{MD}. Si les comprimés sont administrés pendant la période post-partum, il faut tenir compte du risque accru de troubles thromboemboliques associés à la période post-partum.

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

Quoique le risque de grossesse soit improbable si Seasonique^{MD} est pris selon les directives, si aucun saignement de retrait ne survient, il faut envisager la possibilité d'une grossesse. Si la patiente n'a pas respecté le calendrier posologique prescrit, la possibilité de grossesse doit être envisagée au moment où la patiente saute une première période menstruelle, et les mesures diagnostiques appropriées doivent être prises avant la reprise du médicament.

Conseils en cas de vomissements : Si des vomissements surviennent 3 à 4 heures après la prise

d'un comprimé, l'absorption pourrait ne pas être complète. Dans cette situation, les conseils qui entourent la gestion d'une dose oubliée s'appliquent.

Dose oubliée

Des instructions détaillées destinées à la patiente au sujet des doses oubliées sont présentées dans la section « QUE FAIRE SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE UN COMPRIMÉ? » de la Partie III de la monographie.

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

SURDOSAGE

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

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

Pharmacodynamique

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

Pharmacocinétique

Absorption : L'éthinylestradiol et le lévonorgestrel sont rapidement absorbés, et les concentrations plasmatiques maximales se mesurent 2 heures après l'administration de Seasonique^{MD}. Aucune étude spécifique n'a été menée sur la biodisponibilité absolue de Seasonique^{MD} chez l'être humain. Cependant, les rapports d'études publiés indiquent que le lévonorgestrel est rapidement et complètement absorbé suivant son administration orale (biodisponibilité de presque 100 %) et qu'il ne subit aucun métabolisme de premier passage (41-46). L'éthinylestradiol est absorbé rapidement et presque totalement par le tractus gastro-intestinal, mais, en raison du métabolisme de premier passage dans la muqueuse intestinale et le foie, la biodisponibilité de l'éthinylestradiol est d'environ 55 % (46).

L'effet de la prise d'aliments sur la vitesse et l'ampleur de l'absorption du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol suivant l'administration orale de Seasonique^{MD} n'a pas été évalué.

Les paramètres pharmacocinétiques obtenus après une dose unique et à des concentrations stabilisée suivant l'administration quotidienne de Seasonique^{MD} pendant le cycle prolongé de 91 jours ont été évalués. L'exposition quotidienne au lévonorgestrel et à l'éthinylestradiol au jour 21, qui correspond à la fin d'un régime contraceptif type de 3 semaines, et au jour 84, à la fin d'un régime prolongé, était semblable. Les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques moyens de Seasonique^{MD} établis après l'administration d'une dose unique quotidienne d'un comprimé de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol combiné chez des femmes en bonne santé pendant 84 jours sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques de Seasonique^{MD} pour une posologie d'un comprimé par jour pendant 84 jours

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

Distribution : Les volumes de distribution apparents du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol sont d'environ 1,8 l/kg et 4,3 l/kg, respectivement (41, 47). Le lévonorgestrel se lie aux protéines à environ 97,5 à 99 %, principalement à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG) et, dans une proportion moindre, à l'albumine sérique (41). L'éthinylestradiol, pour sa part, se lie à l'albumine sérique à environ 95 à 97 %. Il ne se lie pas à la SHBG, mais il provoque la synthèse de celle-ci, ce qui entraîne une diminution de la clairance du lévonorgestrel (48). Après l'administration quotidienne répétée de contraceptifs oraux combinés composés de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol, le lévonorgestrel s'accumule davantage dans le sérum que ce qu'on pouvait prévoir, en se fondant sur les paramètres cinétiques obtenus après l'administration d'une dose unique. Ceci est dû en partie aux taux accrus de SHBG provoqués par l'action de l'éthinylestradiol et d'une réduction possible de la capacité métabolique du foie.

Métabolisme : Après son absorption, le lévonorgestrel est conjugué en position 17β OH pour former des conjugués de sulfate et, dans une mesure moins importante, des conjugués de glucuronide (49) dans le plasma. On trouve également des quantités significatives de 3α,5β tétrahydrolévonorgestrel conjugué et non conjugué dans le plasma, ainsi que de beaucoup plus faibles quantités de 3α,5α tétrahydrolévonorgestrel et de 16β hydroxylévonorgestrel (50). Le lévonorgestrel et ses métabolites de phase I sont principalement excrétés sous forme de conjugués glucuronides. Les taux de clairance métabolique peuvent varier de plusieurs fois d'une personne à une autre, ce qui peut expliquer en partie la grande variation des taux de lévonorgestrel observée chez les utilisatrices (50).

Le métabolisme de premier passage de l'éthinylestradiol met en jeu la formation d'éthinylestradiol-3-sulfate dans la paroi intestinale suivie par la 2-hydroxylation d'une partie de l'éthinylestradiol n'ayant pas été transformé par le cytochrome CYP3A4 du foie (42, 51). Les taux de CYP3A4 varient de façon importante d'une personne à une autre, et cette variation peut expliquer la fluctuation observée dans les taux d'hydroxylation de l'éthinylestradiol. Une

hydroxylation peut aussi se produire en positions 4, 6 et 16, mais dans une proportion beaucoup moins considérable que la 2-hydroxylation (51). Les divers métabolites hydroxylés peuvent subir une méthylation ou une conjugaison subséquente ou les deux.

Excrétion : Le lévonorgestrel et ses métabolites sont excrétés dans une proportion d'environ 45 % dans l'urine et d'environ 32 % dans les fèces, en majeure partie sous forme de conjugués glucuronides (48). La demi-vie d'élimination terminale du lévonorgestrel suivant l'administration d'une dose unique de Seasonique^{MD} est d'environ 39 heures. L'éthinylestradiol est excrété dans l'urine et dans les fèces sous forme de conjugués glucuronides et de sulfate, puis est soumis à la circulation entérohépatique (52, 53). La demi-vie d'élimination terminale de l'éthinylestradiol suivant l'administration d'une dose unique de Seasonique^{MD} est d'environ 18 heures.

Populations et états pathologiques particuliers

Pédiatrique : L'innocuité et l'efficacité de Seasonique^{MD} n'ont pas été établies chez les femmes de moins de 18 ans.

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

Gériatrique : Seasonique^{MD} n'est pas indiqué après la ménopause.

Race : Aucune étude officielle n'a été menée quant à l'effet de la race sur la pharmacocinétique de Seasonique^{MD}.

Insuffisance hépatique : Aucune étude officielle n'a été réalisée dans le but d'évaluer l'effet d'une affection hépatique sur la pharmacocinétique de Seasonique^{MD}. Cependant, les stéroïdes pourraient être faiblement métabolisés chez les patientes dont la fonction hépatique est altérée.

Insuffisance rénale : Aucune étude officielle n'a été réalisée dans le but d'évaluer l'effet d'une affection rénale sur la pharmacocinétique de Seasonique^{MD}.

Polymorphisme génétique : Aucune donnée disponible.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés de Seasonique^{MD} (combinaison de lévonorgestrel 0,15 mg et d'éthinylestradiol 0,03 mg et comprimés d'éthinylestradiol 0,01 mg) se présentent en boîtiers de comprimés pour cycle prolongé. Au total, le distributeur contient 91 comprimés, dont 84 sont des comprimés actifs bleu-vert pâle (contenant chacun 0,15 mg de lévonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol chacun), et 7 sont des comprimés jaunes (contenant chacun 0,01 mg d'éthinylestradiol). Les comprimés bleu-vert pâle sont ronds, pelliculés, biconvexes et insécables, et portent un **b** d'un côté et le chiffre **555** de l'autre côté. Les comprimés jaunes sont ronds, biconvexes et insécables, et portent un **b** gravé d'un côté et le chiffre **556** de l'autre côté.

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

Chaque comprimé bleu-vert pâle contient les ingrédients inactifs suivants : lactose anhydre, bleu FD et C no 1 laque d'aluminium, jaune FD et C no 10 laque d'aluminium, jaune FD et C no 6 laque d'aluminium, triacétate de glycérol (triacétine), hypromellose (hydroxypropylméthyl cellulose), monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et dioxyde de titane.

Chaque comprimé jaune contient les ingrédients inactifs suivants : lactose anhydre, jaune FD et C no 10 laque d'aluminium, jaune FD et C no 6 laque d'aluminium, hypromellose (hydroxypropylméthyl cellulose), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polacriline-potassium, polyéthylèneglycol, polysorbate 80 et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES :

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Lévonorgestrel
Éthinylestradiol

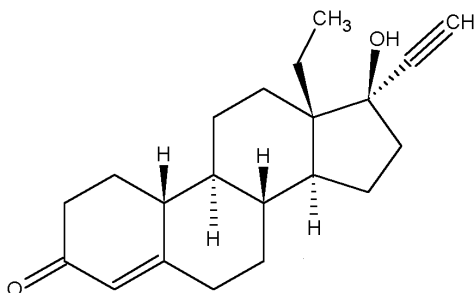
Nom chimique : Lévonorgestrel : 13 β -éthyl-17 β -hydroxy-18,19-dinor-17 α -prégn-4-èn-20-yn-3-one

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

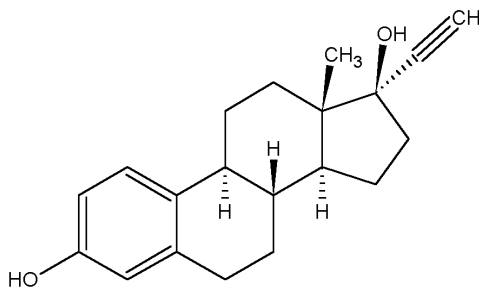
Formule moléculaire : Lévonorgestrel : C₂₁H₂₈O₂
Éthinylestradiol : C₂₀H₂₄O₂

Masse moléculaire : Lévonorgestrel : 312,45
Éthinylestradiol : 296,40

Formule développée :
Lévonorgestrel :



Éthinylestradiol :



Propriétés physicochimiques :

Solubilité :	Lévonorgestrel :	Légèrement soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau
	Éthinylestradiol :	Insoluble dans l'eau; soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther, l'huile végétale et les solutions alcalines
Points de fusion :	Lévonorgestrel :	232 - 239 °C
	Éthinylestradiol :	180 -186 °C

Propriétés biologiques :

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

ESSAIS CLINIQUES

Aspect démographiques de l'étude et organisation de l'essai

L'étude pivot PSE-301 était un essai clinique de phase III, randomisé et multicentrique visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Seasonique^{MD} ainsi que d'un autre régime posologique qui comprenait un contraceptif oral de 91 jours pendant un an (quatre cycles de 91 jours). Ce régime posologique expérimental de 91 jours était identique à Seasonique^{MD}, sauf que la dose unique d'éthinylestradiol administrée pendant les sept derniers jours de chaque cycle de 91 jours était plus élevée. Ce régime expérimental à dose plus élevée et son usage ne sont pas approuvés au Canada.

Au total, 1 006 sujets ont été traités avec au moins une dose de Seasonique^{MD}. De ces sujets, 799 ont terminé au moins un cycle de 91 jours du traitement (cohorte d'intention de traiter). La cohorte d'intention de traiter primaire a été utilisée pour les analyses d'efficacité, et comptait des patientes âgées de 18 à 35 ans qui avaient terminé au moins un cycle du traitement. Voir le tableau ci-dessous, où se trouve un sommaire des cohortes de patientes analysées dans l'étude PSE-301.

Cohortes de patientes analysées pendant l'étude PSE-301.

	Seasonique^{MD}	
	(N = 1 024)	
	N	%
Randomisées	1024	100,0
Patientes traitées (innocuité)	1006	98,2
Patientes traitées ayant terminé au moins un cycle (intention de traiter)	799	78,0
Intention de traiter, de 18 à 35 ans (intention de traiter primaire)	708	69,1

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

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

Consulter le tableau ci-dessous, où se trouve un résumé des données démographiques sur la cohorte des intentions de traiter primaires. Les résultats étaient en général semblables pour la cohorte de l'intention de traiter.

Renseignements démographiques à la sélection : Patientes âgées de 18 à 35 ans qui avaient terminé au moins un cycle de traitement (intention de traiter primaire) dans l'étude PSE-301

	Seasonique^{MD}
	(N = 708)
Race :	
Afro-américaine	80 (11,3 %)
Asiatique	16 (2,3 %)
Blanche	562 (79,4 %)
Hispanique	34 (4,8 %)
Autre	16 (2,3 %)

Renseignements démographiques à la sélection : Patientes âgées de 18 à 35 ans qui avaient terminé au moins un cycle de traitement (intention de traiter primaire) dans l'étude PSE-301

	Seasonique^{MD} (N = 708)
<i>Tabagisme</i>	
Non-fumeuse	570 (80,5 %)
Fumeuse	138 (19,5 %)
<i>Antécédents d'utilisation de contraceptifs oraux</i>	
Utilisatrice continue ¹	484 (68,4 %)
Utilisatrice antérieure ²	152 (21,5 %)
Nouvelle utilisatrice ³	72 (10,2 %)
<i>Âge à la sélection (années)</i>	
N	708
Moyenne (écart-type)	26,2 (4,64)
Médiane	25,9
(Minimum, maximum)	(18,0 - 35,0)
<i>Poids (lbs)</i>	
N	708
Moyenne (écart-type)	154,9 (38,62)
Médian	146,0
(Minimum, maximum)	(94,0 - 360,0)
<i>Indice de masse corporelle (kg/m²)</i>	
N	707
Moyenne (écart-type)	25,9 (6,19)
Médian	24,3
(Minimum, maximum)	(17,1 - 56,5)

¹ Avaient utilisé des contraceptifs oraux (CO) avant la participation

² Avaient utilisé des CO, mais plus de six mois avant la participation

³ N'avaient jamais utilisé de CO

Résultats de l'étude

Comme il a été indiqué, la cohorte d'intention de traiter primaire a été utilisée pour les analyses d'efficacité, et comptait des patientes âgées de 18 à 35 ans qui avaient terminé au moins un cycle du traitement. Les cycles où une autre forme de contraception a été utilisée (dont les condoms) ont été exclus de l'évaluation au moyen de l'index Pearl. L'index Pearl de Seasonique^{MD} pour la

cohorte d'intention de traiter primaire, à l'exclusion des cycles où une autre méthode contraceptive a été utilisée, était de 1,77 (IC de 95 %, 0,71 - 3,65), soit 7 grossesses survenues pendant le traitement sur 5 125,25 patientes-mois de 28 jours (1 577 cycles de 91 jours). L'index Pearl de Seasonique^{MD} pour le sous-ensemble de la cohorte d'intention de traiter primaire dont l'utilisation était conforme au traitement, à l'exclusion des cycles où une autre méthode contraceptive a été utilisée, est de 0,78 (IC de 95 %, 0,16-2,28), soit 3 grossesses survenues pendant le traitement sur 4 982,25 patiente-mois 28 jours (1 533 cycles de 91 jours). Dans l'analyse du sous-ensemble conforme au traitement, les cycles de patientes qui n'étaient pas jugés conforme (on entend par conforme tout cycle où une patiente a sauté deux pilules consécutives ou plus, ou avait grandement tendance à ne pas prendre le médicament à l'étude ou utilisait un médicament interdit de façon concomitante qui pourrait interagir avec le contraceptif oral) ont été écartés. Une non-conformité au traitement importante est définie en tant que conformité globale de moins de 80 %.

Le taux d'échec cumulatif de Seasonique^{MD} à la fin du traitement d'un an, estimé par la méthode du tableau de vie, était de 0,89 % (IC de 95 %, 0,37 % - 2,18 %).

Voir le tableau sommaire des indices Pearl et les analyses du tableau de vie pour Seasonique^{MD} ci-dessous.

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

Groupe de traitement	Nombre de cycles	Nombre de mois-patientes de 28 jours	Nombre de grossesses pendant la prise des médicaments	Index Pearl (IC de 95 %)
Seasonique ^{MD}	1577	5 125,25	7	1,77 (0,71-3,65)

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

Seasonique^{MD}			
Cycle	N	Taux de grossesse	IC de 95 %
1	709	0,0029	0,0007 - 0,0115
2	667	0,0045	0,0015 - 0,0140
3	530	0,0065	0,0024 - 0,0174
4	464	0,0089	0,0037 - 0,0218

Voir également la section **Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques** où l'on traite des résultats sur l'innocuité de l'étude PSE-301.

Information générale

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

Nombre de grossesses par 100 femmes par année :

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Des études biologiques approfondies sur le norgestrel seul et son association avec l'éthinylestradiol ont été réalisées chez des rates, souris, lapines, chiennes et singes.

Au cours d'essais portant sur la modification endométriale entraînée par un progestatif chez la lapine, on a observé que le norgestrel administré par voie sous-cutanée exerçait un effet environ neuf fois supérieur à la progestérone et environ cent fois supérieur à la noréthistérone, lors d'une

administration par voies orale et sous-cutanée. Contrairement à la noréthistérone, qui est inactive, le norgestrel a maintenu la grossesse chez des rates de laboratoire châtrées et provoqué la croissance des glandes endométriales chez des lapines lorsqu'il a été administré directement dans la cavité utérine. Au cours d'une vaste série d'essais biologiques, on a observé que l'activité du norgestrel était semblable à celle de la progestérone. Quoique certains effets androgéniques particuliers à de nombreux composés apparentés à la 19-nortestostérone soient évidents à forte dose, le norgestrel est dénué de tels effets lorsqu'il est administré aux doses cliniques recommandées, et la distinction entre les effets progestatifs et les effets androgéniques de celui-ci est plus marquée que celle des composés apparentés. Le norgestrel ne présente pas de propriétés œstrogènes et ne semble pas se convertir *in vivo* en œstrogène; il est un antagoniste extrêmement puissant. Lorsqu'il est associé à l'éthinylestradiol, le norgestrel a tendance à améliorer les effets de l'œstrogène, alors que l'œstrogène modifiera les effets du progestatif. Chez les rates, l'inhibition de la fertilité grâce à une association norgestrel/éthinylestradiol est suivie par le retour à une fertilité et à une fécondité normales.

D'autres essais menés chez des animaux de laboratoire portaient sur l'évaluation des effets endocriniens et l'innocuité de la préparation de norgestrel et d'éthinylestradiol à des doses équivalant à peu près aux doses employées dans un contexte clinique (en milligramme par kilogramme). Un effet métrotropique (développement et croissance des glandes utérines) a été très clairement démontré. Le blocage des gonadotrophines hypophysaires peut être provoqué par la composante œstrogénique à elle seule à des doses situées dans l'éventail clinique recommandé; cet effet hypophysaire ne semble pas être modifié par l'ajout du progestatif.

Les propriétés suivantes, observées lors de l'administration de fortes doses de norgestrel ou d'une association norgestrel/éthinylestradiol, étaient absentes à des doses situées aux environs de l'éventail clinique recommandé : maintien de la grossesse chez la rate châtrée; retard de la mise bas chez la rate gravide; modifications des cellules vaginales attribuables à l'œstrogène chez la souris; effet antiœstrogénique sur la croissance de l'utérus ou lors des frottis vaginaux chez la souris; effets androgéniques ou myotrophiques, ou virilisation des fœtus de sexe féminin chez la rate; effets antinidatoires chez la rate; involution thymolymphatique chez la souris, effets minéralocorticoïdes chez la rate et la chienne, et effets antiminéralocorticoïdes chez la rate. Quelle que soit la dose administrée, aucun effet glucocorticoïde (glycogène hépatique chez la rate) ou anti-inflammatoire (poche de Selye, test de la TBR-arthrite ou de l'implant de granulome) n'a été observé.

Les progestatifs peuvent exercer, en plus de leur activité progestative, une activité œstrogénique, antiœstrogénique et androgénique. Lorsqu'il est associé à l'œstrogène, le progestatif modifie de façon marquée l'activité biologique globale en produisant un effet synergique, cumulatif ou réducteur sur l'activité. Les comparaisons entre les puissances des progestatifs ne sont pas jugées valides d'un point de vue scientifique, car les effets d'un progestatif ne peuvent être directement comparés à ceux d'un autre.

Un essai portant sur les taux sériques d'hormone lutéinisante (LH), d'hormone folliculostimulante (FSH), de progestérone et de 17β -estradiol chez des patientes prenant 150 μ g de *d*-norgestrel (*dl*-racémate) associés à 30 μ g d'éthinylestradiol a permis de montrer la réduction

ou l'élimination du pic ovulatoire au mi-cycle et des taux post-ovulatoires habituellement associés à ces hormones et à ces gonadotrophines, respectivement.

Les biopsies de l'endomètre pratiquées au cours d'un traitement à 250 µg de *d*-norgestrel (*dl* racémate) associés à 50 µg d'éthinylestradiol ont révélé une série de modifications histologiques se déroulant au cours du cycle menstruel, débutant par une stimulation précoce de l'épithélium glandulaire suivie par une inhibition dans la seconde moitié du cycle.

Des prélèvements de la glaire cervicale réalisés chez des patientes prenant 250 µg de *d* norgestrel (*dl*-racémate) associés à 50 µg d'éthinylestradiol, ainsi que des patientes prenant 37,5 µg de *d* norgestrel (*dl*-racémate) ont révélé une absence de cristallisation en feuille de fougère et une diminution de la filance, ce qui témoigne de conditions défavorables à la pénétration du sperme et à sa migration.

Les résultats d'essais sur la prolactine menés auprès d'un groupe de 11 femmes dont l'ovulation était normale ayant reçu 150 µg de *d*-norgestrel (*dl*-racémate) associés à 30 µg d'éthinylestradiol pendant trois mois consécutifs n'ont indiqué aucune augmentation ou diminution cliniquement ou statistiquement significative des taux de l'hormone au cours de la période de prise orale du médicament, ni au cours du cycle suivant l'arrêt du traitement.

Un essai effectué sur l'être humain portant sur le métabolisme du norgestrel marqué au C¹⁴ a révélé que l'excrétion urinaire du norgestrel se produit en majeure partie le premier jour. Aucune variation de la vitesse d'élimination du norgestrel n'a été observée, que celui-ci ait été administré par voie orale ou intraveineuse. Le taux plasmatique de radioactivité a rapidement diminué au cours des premières heures et, à la fin du deuxième jour, on ne pouvait déceler qu'une faible radioactivité. Cet essai et d'autres essais réalisés avec du norgestrel marqué au C¹⁴ ou non ont montré qu'au cours du métabolisme, la saturation de la double liaison 4,5 avec et sans réduction concomitante du groupe 3-carbonyle en 3-hydroxyle constitue une réaction importante.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

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

L'association existant entre les tumeurs mammaires et l'utilisation de contraceptifs hormonaux chez le chien (beagle) a été largement documentée dans les rapports d'études publiées. Bon nombre d'études portaient sur la pertinence de l'utilisation du beagle en tant que modèle animal

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

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

RÉFÉRENCES

1. Asherson RA, Cervera R, Font J. Multiorgan thrombotic disorders in systemic lupus erythematosus: a common link? *Lupus* 1992;1:199-203.
2. Kwaan HC, Ganguly P. Introduction: thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997;34(2):81-9.
3. Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and post partum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Curr Opin Nephrol Hypertension* 1994;3:436-45.
4. Stewart CL, Tina LU. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Rev* 1993;14(6):218-24.
5. Koenigs KP, McPhedran P, Spiro HM. Thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1987;9(6):627-31.
6. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sick cell disease. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 243-6.
7. Adams HP, Biller J. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1996. p. 1014-9.
8. Carlone JP, Keen PD. Oral contraceptive use in women with chronic medical conditions. *Nurse Pract* 1989;14(9):9-10, 12-13, 16.
9. Gross U, Honcamp M, Daume E, Frank M, Dusterberg B, Doss MO. Hormonal oral contraceptives, urinary porphyrin excretion and porphyrias. *Horm Metab Res* 1995;27(8):379-83.
10. Petri M, Robinson C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(5):797-803.
11. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Hemolytic uremic syndrome. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 211-8.
12. Galimberti D. Chorea induced by the use of oral contraceptives. Report of a case and review of the literature. *Ital J Neurol Sci* 1987;8(4):383-6.
13. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sydenham's chorea. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 415-9.
14. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Herpes gestationis. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 367-70.

15. Morgan JK. Herpes gestationis influenced by an oral contraceptive. *Br J Dermatol* 1968;80(7):456-8.
16. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Otosclerosis. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 387-91.
17. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1994;140(3):268-78.
18. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37(5):668-73.
19. Logan RF, Kay CR. Oral contraception, smoking and inflammatory bowel disease--findings in the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. *Int J Epidemiol* 1989;18(1):105-7.
20. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray R, Hsu J-P, Vessey MP. General summary of findings; general conclusions; implications. In: The Walnut Creek Contraceptive Drug Study: a prospective study of the side effects of oral contraceptives. Volume III: An interim report: a comparison of disease occurrence leading to hospitalization or death in users and nonusers of oral contraceptives. NIH Publication No. 81-564. Bethesda (MD): US Department of Health, Education, and Welfare, Center for Population Research; 1981. p. 211-38.
21. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of oral contraceptive use on reoperation following surgery for Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992;37(9):1377-82.
22. Vessey M, Jewell D, Smith A, Yeates D, McPherson K. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292(6528):1101-3.
23. EMEA. CPMP Public assessment report: combined oral contraceptives and venous thromboembolism. London: EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP); 2001 Sep 28. Report No.: EMEA/CPMP/2201/01/en Final.
24. Binkley KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(3):546-50.
25. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114(4):294-8.
26. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161(20):2417-29.
27. Heikkila M, Haukkamaa M, Luukkainen T. Levonorgestrel in milk and plasma of breast-feeding women with a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1982;25(1):41-9.

28. Nilsson S, Nygren KG, Johansson ED. Ethinyl estradiol in human milk and plasma after oral administration. *Contraception* 1978;17(2):131-9.
29. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva: World Health Organization, Reproductive Health and Research; 2004: 1-176.
30. Barditch-Crovo P, Trapnell CB, Ette E, Zacur HA, Coresh J, Rocco LE, et al. The effects of rifampin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65(4):428-38.
31. Krauss GL, Brandt J, Campbell M, Plate C, Summerfield M. Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians. *Neurology* 1996;46:1534-39.
32. Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs: clinical considerations. *Clin Pharmacokinet* 1996;31(6):470-93.
33. Saano V, Glue P, Banfield CR, Reidenberg P, Colucci RD, Meehan JW, et al. Effects of felbamate on the pharmacokinetics of a low-dose combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58(5):523-31.
34. Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH, et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(2):111-6.
35. Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, Hutman HW, McDonough M, Lamson M, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(5):471-7.
36. Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, Sidenius P, Ohman I, Tomson T, Sabers A. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007 48(3)484-489.
37. Contin M, Albani F, Ambrosetti G, Avoni P, Bisulli F, Riva R, Tinuper P, Baruzzi A. Variation in Lamotrigine Plasma Concentrations with Hormonal Contraceptive Monthly Cycle in Patients with Epilepsy. *Epilepsia* 2006 47(9) 1573-1575.
38. Sabers A, Buchholt J, Uldall P, Hansen E. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Research*. 2001; 47:151-154.
39. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2008 61; 570-571.
40. Sidhu J, Job S, Singh S, Philipson R. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2005; 61(2): 191-199.

41. Fotherby, K. Levonorgestrel. Clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1995;28(3): 203-15.
42. Fotherby, K. Pharmacokinetics of ethinyloestradiol in humans. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1982;4(2): 133-41.
43. Back, D. J., Grimmer, S.F.M., Rogers, C., Stevenson, P.J., Orme, M.L'E. Comparative pharmacokinetics of levonorgestrel and ethinyloestradiol following intravenous, oral and vaginal administration. *Contraception* 1987 Oct;36(4): 471-9.
44. Humpel, M., Wendt, H., Pommerenke, G., Weiß, Speck, U. Investigations of pharmacokinetics of levonorgestrel to specific consideration of a possible first-pass effect in women. *Contraception* 1978 March;17(3): 207-20.
45. Back, D. J., Bates, M., Breckenridge, A.M., Hall, J.M., MacIver, M., Orme, M.L'E., Park, B.K. Rowe, P.H. The pharmacokinetics of levonorgestrel and ethinyl estradiol in women - studies with Ovran and Ovranette. *Contraception* 1981 March;23(3): 229-39.
46. Fotherby, K. Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception* 1996;54(2): 59-69.
47. Stanczyk, F. Z., Lobo, R.A., Chiang, S.T. Woutersz, T.B. Pharmacokinetic comparison of two triphasic oral contraceptive formulations containing levonorgestrel and ethinylestradiol. *Contraception* 1990a Jan;41(1): 39-53.
48. Sisenwine, S. F., Kimmel, H.B., Liu, A.L., Ruelius, H.W. Excretion and stereoselective biotransformations of dl-, d- and l-norgestrel in women. *Drug Metab Dispos* 1975b May-Jun;3(3): 180-8.
49. Sisenwine, S. F., Kimmel, H.B., Liu, A.L., Ruelius, H.W. The presence of dl-, d- and l-norgestrel and their metabolites in the plasma of women. *Contraception* 1975a Sep;12(3): 339-53.
50. Stanczyk, F. Z., Roy, S. Metabolism of levonorgestrel, norethindrone, and structurally related contraceptive steroids. *Contraception* 1990b Jul;42(1): 67-96.
51. Guengerich, F. P. (1990). Metabolism of 17 alpha-ethynyl estradiol in humans. *Life Sci* 1990;47(22):1981-8.
52. Williams, M. C., Helton, E.D., Goldzieher, J.W. The urinary metabolites of 17alpha-ethynylestradiol-9alpha,11xi-3H in women. Chromatographic profiling and indentification of ethynyl and non-ethynyl compounds. *Steroids* 1975 Feb;25(2):229-46.
53. Maggs, J. L., Park, B.K. A comparative study of biliary and urinary 2-hydroxylated metabolites of (6,7-3H)17 alpha-ethynyl estradiol in women. *Contraception* 1985 Aug;32(2):173-82.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE

Seasonique^{MD}

(Comprimés de lévonorgestrel 0,15 mg et d'éthinylestradiol 0,03 mg USP et comprimés d'éthinylestradiol 0,01 mg USP)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Seasonique^{MD} et s'adresse tout particulièrement aux consommatrices. Ce feuillet est un résumé et ne donne donc pas tout les renseignements pertinents au sujet de Seasonique^{MD}. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Seasonique^{MD} est indiqué pour la prévention de la grossesse.

Les effets de ce médicament :

Seasonique^{MD} est un contraceptif oral (pilule anticonceptionnelle) qui contient deux hormones sexuelles féminines (lévonorgestrel et éthinylestradiol). Il s'est révélé très efficace dans la prévention de la grossesse lorsqu'il est utilisé conformément aux directives du médecin. Une grossesse comporte toujours plus de risques que l'emploi d'un contraceptif oral, sauf chez les fumeuses de plus de 35 ans.

Les contraceptifs oraux agissent de deux façons :

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

Renseignements sur votre cycle menstruel pendant le traitement par Seasonique^{MD}.

Lorsque vous prenez Seasonique^{MD}, dont le cycle de traitement est de 91 jours, vous devriez avoir des menstruations quatre fois par année (présence de

saignements entre les jours 85 et 91 quand vous prenez les 7 comprimés jaunes). Cependant, vous pourriez également avoir en début de traitement plus de saignements ou de pertes sanguines peu abondantes entre les menstruations que si vous preniez un contraceptif oral dont le cycle est de 28 jours. Ces saignements ou pertes sanguines peu abondantes ont tendance à diminuer au cours des cycles suivants. Ne cessez pas de prendre Seasonique^{MD} en raison de ces saignements. Communiquez avec votre professionnel de la santé si les saignements se poursuivent pendant plus de 7 jours consécutifs ou si les pertes sanguines sont abondantes.

Efficacité des contraceptifs oraux

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

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

Un taux d'efficacité de 99 % signifie que si 100 femmes prenaient des contraceptifs oraux pendant un an, une femme du groupe deviendrait enceinte.

Le risque de devenir enceinte augmente lorsque le contraceptif oral est mal utilisé.

Autres moyens de prévenir la grossesse.

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

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

Nombre de grossesses par 100 femmes par année :

Contraceptif oral combiné	moins de 1 à 2
Dispositif intra-utérin (DUI)	moins de 1 à 6
Condom avec mousse ou gel spermicide	1 à 6
Mini-pilule	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec mousse ou gel spermicide	3 à 18

Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique (méthodes rythmiques) de tous genres	2 à 20
Aucune contraception	60 à 85

Les taux de grossesse varient grandement parce que toutes les personnes n'utilisent pas une même méthode contraceptive avec la même attention et la même régularité. (Cette observation ne s'applique pas aux stérilets puisqu'ils sont implantés dans l'utérus.) Les femmes qui font preuve de rigueur peuvent s'attendre à des taux de grossesse se situant vers l'efficacité maximale rapportée. D'autres peuvent s'attendre à des taux de grossesse qui se situent davantage vers le milieu de l'efficacité rapportée.

L'utilisation efficace des méthodes de contraception autres que les contraceptifs oraux et les stérilets nécessite un peu plus d'effort que le simple fait de prendre un comprimé par jour, mais il s'agit d'un effort que de nombreux couples parviennent à accomplir avec succès.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Les contraceptifs oraux ne conviennent pas à toutes les femmes. Chez un petit nombre d'entre elles, des effets secondaires graves peuvent survenir. Votre médecin peut vous conseiller si vous souffrez de quelque trouble que ce soit qui vous exposerait à un risque. La prise de contraceptifs oraux nécessite la surveillance de votre médecin.

Vous ne devez pas utiliser Seasonique^{MD} si vous êtes actuellement, ou avez déjà été par le passé, dans une des conditions de santé suivantes :

- caillots sanguins dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs, ou thrombophlébite (inflammation des veines);
- accident vasculaire cérébral (AVC), crise cardiaque ou maladie coronarienne (p. ex. angine de poitrine) ou un trouble qui pourrait se révéler être le premier signe d'un AVC (comme un accident ischémique transitoire ou un AVC régressif de faible intensité);
- maladie touchant les valvules cardiaques avec complications;
- pression sanguine élevée grave;
- diabète avec complications;

- anomalie connue de la coagulation sanguine qui fait augmenter le risque d'apparition de caillots sanguins;
- taux très élevés de cholestérol sanguin ou de triglycérides;
- tabagisme important (> 15 cigarettes par jour) et âge supérieur à 35 ans;
- migraines;
- intervention chirurgicale majeure prévue et imminente;
- alitement prolongé;
- jaunisse (jaunissement des yeux et de la peau), maladie du foie ou tumeur au foie;
- cancer du sein ou de l'utérus ou autre cancer œstrogéno-dépendant connu ou présumé;
- saignement vaginal inhabituel dont la cause est inconnue;
- perte de la vue due à une maladie des vaisseaux sanguins de l'œil;
- grossesse confirmée ou présumée;
- pancréatite (inflammation du pancréas) associée à des taux élevés de substances grasses dans le sang;
- allergie (hypersensibilité) à l'éthinylestradiol, au lévonorgestrel ou à tout autre ingrédient contenu dans Seasonique^{MD} (**voir les sections Les ingrédients médicamenteux et Les ingrédients non médicamenteux**).

Les ingrédients médicamenteux sont :

Le comprimé bleu-vert pâle contient du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol, et le comprimé jaune contient de l'éthinylestradiol.

Les ingrédients non médicamenteux sont :

Chaque comprimé bleu-vert pâle contient les ingrédients inactifs suivants : lactose anhydre, bleu FD et C n° 1 laque d'aluminium, jaune FD et C n° 10 laque d'aluminium, jaune FD et C n° 6 laque d'aluminium, triacétate de glycérol (triacétine), hypromellose (hydroxypropylméthyl cellulose), monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et dioxyde de titane.

Chaque comprimé jaune contient les ingrédients inactifs suivants : lactose anhydre, jaune FD et C n° 10 laque d'aluminium, jaune FD et C n° 6 laque d'aluminium, hypromellose (hydroxypropylméthyl cellulose), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polacriline-potassium, polyéthylène glycol, polysorbate 80 et dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque s'accroît avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux âgées de plus de 35 ans. Les femmes ne devraient pas fumer.

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

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

Le contraceptif oral Seasonique^{MD}

Seasonique^{MD} est un traitement cyclique de 91 jours (84 jours de comprimés bleu-vert pâle dosés à 0,15 mg de lévonorgestrel et à 0,03 mg d'éthinylestradiol suivis de 7 jours de comprimés d'éthinylestradiol jaunes de 0,01 mg). La possibilité d'une grossesse doit être éliminée en cas de saignements ou de pertes sanguines imprévus, en l'absence de menstruation (aménorrhée)/saignement de retrait, ou de signes et de

symptômes de grossesse.

Avant d'utiliser Seasonique^{MD}, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- fumez;
- présentez des antécédents personnels de maladie du sein (y compris des masses mammaires) et/ou des antécédents familiaux de cancer du sein;
- avez une pression sanguine élevée grave;
- avez un taux de cholestérol élevé;
- êtes diabétique;
- avez une maladie du cœur ou des reins;
- avez déjà eu des crises épileptiques ou des convulsions;
- avez des antécédents de dépression;
- avez déjà eu une maladie du foie ou une jaunisse;
- portez des verres de contact;
- avez des fibromes utérins (tumeurs bénignes de l'utérus);
- pensez être enceinte ou si vous allaitez;
- souffrez de lupus érythémateux disséminé;
- avez une maladie inflammatoire de l'intestin comme la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse;
- présentez un syndrome hémolytique et urémique;
- vous souffrez d'anémie falciforme;
- présentez des troubles des valvules cardiaques ou si votre rythme cardiaque est irrégulier;
- avez reçu un diagnostic d'angio-œdème héréditaire ou vous avez eu des enflures aux mains, aux pieds, au visage ou dans les voies respiratoires.

Vous devez également informer votre médecin si vous avez des antécédents familiaux de caillots sanguins, de crises de cœur ou d'accidents vasculaires cérébraux.

Si vous consultez un autre médecin, dites-lui que vous prenez Seasonique^{MD}.

Informez votre médecin si vous devez subir des épreuves de laboratoire, car les résultats de certaines analyses sanguines peuvent être modifiés par les contraceptifs hormonaux.

Avisez aussi votre médecin si vous devez subir une intervention chirurgicale **MAJEURE**. Demandez-lui si vous devez cesser de prendre Seasonique^{MD} quatre semaines avant l'intervention et s'il est nécessaire de ne pas reprendre l'utilisation de Seasonique^{MD} pendant une certaine période après la chirurgie ou lorsque vous serez alitée.

Seasonique^{MD} doit être utilisé sous la surveillance d'un médecin, et il est nécessaire d'effectuer un suivi afin de déterminer les effets secondaires associés à son utilisation. Votre visite peut comprendre une vérification de tension artérielle, un examen des seins, un examen abdominal et un examen pelvien, incluant un frottis de Papanicolaou (test PAP). Consultez de nouveau votre médecin trois mois ou moins après votre premier examen. Par la suite, consultez-le au moins une fois par année. Vous devez prendre Seasonique^{MD} seulement sur recommandation de votre médecin et suivre attentivement les directives qu'il vous donne. Vous devez suivre le mode d'emploi du contraceptif oral à la lettre. Sinon vous pourriez devenir enceinte.

Si vous et votre médecin décidez que, dans votre cas, les bienfaits de Seasonique^{MD} l'emportent sur les risques, vous devez savoir ce qui suit.

LES RISQUES ASSOCIÉS À L'EMPLOI DE SEASONIQUE^{MD}

1. Troubles circulatoires (y compris caillots sanguins dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)

Les caillots sanguins constituent l'effet secondaire grave le plus courant des contraceptifs hormonaux. Le risque d'apparition d'un caillot sanguin est particulièrement élevé au cours de la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal. Un caillot peut se former dans de nombreuses parties du corps. Soyez à l'affût des effets secondaires graves suivants. Communiquez immédiatement avec votre médecin s'ils se manifestent :

- douleur thoracique aiguë, expectorations sanglantes (présence de sang lorsque vous toussiez) ou manque soudain de souffle. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot sanguin dans un poumon.
- douleur ou enflure au mollet. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot sanguin dans la jambe.
- douleur ou serrement thoraciques. Ces symptômes pourraient indiquer une crise cardiaque.
- mal de tête ou vomissements intenses soudains ou s'aggravant, étourdissements ou évanouissements, troubles de la vue ou de la parole, ou faiblesse ou insensibilité d'un bras ou

d'une jambe. Ces symptômes pourraient indiquer un accident vasculaire cérébral.

- perte soudaine de la vue, complète ou partielle. Ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot sanguin dans l'œil.

Chacune de ces manifestations peut entraîner la mort ou l'invalidité. Des caillots peuvent également se former, bien que rarement, dans les vaisseaux sanguins de l'œil, entraînant la cécité ou une détérioration de la vue, ou dans un vaisseau sanguin qui alimente un bras ou une jambe, entraînant des lésions ou l'amputation d'un membre.

La fréquence d'apparition des caillots sanguins est plus élevée chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux. Le risque de formation de caillots semble augmenter avec la dose d'œstrogène administré. Il est donc important d'utiliser la plus faible dose d'œstrogène possible.

2. Cancer du sein

Les principaux facteurs de risque de cancer du sein sont l'âge et des antécédents familiaux marqués de cancer du sein (mère ou sœur). Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, ne jamais avoir eu d'enfant et avoir eu une première grossesse à terme à un âge avancé.

Certaines utilisatrices de contraceptifs hormonaux peuvent courir un risque plus élevé de présenter un cancer du sein avant la ménopause, qui a lieu vers l'âge de 50 ans. Ces femmes peuvent être des utilisatrices de longue date de contraceptifs oraux (plus de huit ans) ou des femmes qui ont commencé à utiliser la pilule à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'emploi de contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Un diagnostic précoce peut toutefois réduire l'effet du cancer sur l'espérance de vie d'une femme. Malgré ce qui précède, les risques liés à l'emploi de contraceptifs oraux semblent être faibles. Toutes les femmes devraient se faire examiner les seins chaque année par un professionnel de la santé.

DEMANDEZ CONSEIL À VOTRE MÉDECIN AFIN DE SAVOIR QUAND ET COMMENT PRATIQUER L'AUTO-EXAMEN DES SEINS.

3. Cancer du col de l'utérus

Au cours de certaines études, on a observé une augmentation de la fréquence du cancer du col de l'utérus chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux, bien que ces résultats puissent être liés à des facteurs autres que la prise de contraceptifs oraux. Toutefois, on ne dispose pas de preuves suffisantes pour exclure la possibilité que les contraceptifs oraux puissent causer de tels cancers.

4. Tumeurs au foie

L'utilisation à court et à long terme des contraceptifs oraux a également été liée à la croissance de tumeurs au foie. Ces tumeurs sont **extrêmement** rares.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez une douleur aiguë ou une masse dans l'abdomen (mal au ventre).

5. Maladie de la vésicule biliaire

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

6. Utilisation pendant la grossesse

La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptif oral. Il n'existe cependant aucune donnée qui porte à croire que les contraceptifs oraux puissent nuire au développement d'un enfant à naître. Interrogez votre médecin à propos des risques pour l'enfant à naître qui seraient associés aux médicaments pris pendant la grossesse.

7. Utilisation après un accouchement, une fausse couche ou un avortement

Après un accouchement, une fausse couche ou un avortement thérapeutique, votre médecin vous indiquera le bon moment pour commencer à utiliser Seasonique^{MD}.

8. Grossesse après l'arrêt de Seasonique^{MD}

Lorsque vous cesserez de prendre Seasonique^{MD}, vous aurez des menstruations. Vous devriez attendre jusqu'aux prochaines menstruations, qui devraient survenir au cours des quatre à six semaines suivantes, avant de devenir enceinte. De cette façon, il sera plus

facile de déterminer la date de la conception. Consultez votre médecin pour des recommandations sur les autres méthodes contraceptives que vous pourriez utiliser pendant cette période.

9. Utilisation pendant l'allaitement

Si vous allaitez, consultez votre médecin avant de commencer à prendre un contraceptif oral. On sait que les hormones que renferme le contraceptif oral passent dans le lait maternel. Ces hormones peuvent faire diminuer la quantité de lait maternel produit. Des effets indésirables chez l'enfant ont été signalés, notamment une jaunisse (jaunissement de la peau) et une augmentation du volume des seins. Vous devriez employer une autre méthode contraceptive et n'envisager l'utilisation d'un contraceptif oral qu'après avoir complètement sevré votre enfant.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Certains médicaments peuvent interagir avec les contraceptifs oraux et les rendre moins efficaces dans la prévention de la grossesse ou entraîner une augmentation des pertes sanguines. Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, qu'il s'agisse d'un médicament en vente libre ou d'un produit à base d'herbes médicinales. Informez également tout autre médecin ou dentiste qui vous prescrirait un médicament (ou votre pharmacien) que vous prenez Seasonique^{MD}. Ils pourront vous dire si vous devez utiliser une méthode contraceptive additionnelle et si c'est le cas, pendant combien de temps.

Parmi les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec Seasonique^{MD}, on trouve :

- Les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (p. ex. primidone, phénytoïne, barbituriques, carbamazépine, lamotrigine, oxcarbazépine, topiramate, felbamate) ;
- Les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose (p. ex. rifampicine, rifabutine) ;
- Les médicaments utilisés pour traiter les infections au VIH (p. ex. ritonavir névirapine),
- les antibiotiques utilisés pour traiter les maladies infectieuses (p. ex. pénicillines, tétracyclines); vous pourriez courir un plus grand risque de présenter un type particulier de dysfonctionnement du foie si vous prenez simultanément de la troléandomycine et des contraceptifs oraux ;

- la cyclosporine ;
- les antifongiques (p. ex. griséofulvine) ;
- le millepertuis (remède à base d'herbe médicinale principalement utilisé dans le traitement de l'humeur dépressive) ;
- les hypocholestérolémiants (p. ex. clofibrate) ;
- les antihypertenseurs (médicaments pour maîtriser la pression sanguine élevée) ;
- les antidiabétiques et l'insuline (médicaments utilisés pour traiter le diabète) ;
- la prednisonne ;
- les sédatifs et les hypnotiques (p. ex. benzodiazépines, barbituriques, hydrate de chloral, glutéthimide, méprobamate) ;
- les antidouleurs (mépéridine) ;
- les antidépresseurs (p. ex. clomipramine),
- certains suppléments alimentaires (p. ex. vitamine B12, acide folique) ;
- les antiacides (à utiliser 2 heures avant ou après la prise de Seasonique^{MD}).

Le contraceptif oral peut également interagir avec le mode d'action d'autres médicaments.

Cette liste d'interactions médicamenteuses de certains produits avec Seasonique^{MD} n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin pour obtenir des renseignements supplémentaires sur les interactions médicamenteuses possibles.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

1. LISEZ ATTENTIVEMENT LES INSTRUCTIONS QUI SUIVENT :
 - Avant de commencer à prendre les comprimés.
 - Chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.
2. LA BONNE FAÇON DE PRENDRE SEASONIQUE^{MD} CONSISTE À PRENDRE UN COMPRIMÉ CHAQUE JOUR À LA MÊME HEURE. Si vous manquez une dose, vous pourriez devenir enceinte, y compris si vous commencez une nouvelle plaquette en retard. Plus vous oubliez de comprimés, plus vous risquez de devenir enceinte.
3. BEAUCOUP DE FEMMES ONT MAL AU CŒUR AU COURS DES PREMIÈRES SEMAINES D'UTILISATION D'UN CONTRACEPTIF ORAL.

Si c'est votre cas, ne cessez pas de prendre le contraceptif oral, car le problème se résout habituellement de lui-même. Si le mal de cœur persiste, consultez un professionnel de la santé.

4. BEAUCOUP DE FEMMES ONT DES SAIGNEMENTS OU DE LÉGÈRES PERTES DE SANG AU COURS DES PREMIERS MOIS D'UTILISATION DE SEASONIQUE^{MD}. **Ne cessez pas de prendre vos comprimés, même si vous avez des saignements irréguliers.** Si les saignements persistent pendant plus de quelques jours, consultez un professionnel de la santé.
5. SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE DES COMPRIMÉS, IL SE PEUT AUSSI QUE VOUS AYEZ DE LÉGÈRES PERTES DE SANG, même si vous prenez plus tard que prévu les comprimés oubliés. Les jours où vous prenez deux comprimés pour compenser un oubli, vous pourriez également avoir de légères nausées.
6. SI VOUS SOUFFREZ DE VOMISSEMENTS OU DE DIARRHÉE OU SI VOUS PRENEZ CERTAINS MÉDICAMENTS, par exemple des antibiotiques ou du millepertuis (herbe médicinale), Seasonique^{MD} pourrait être moins efficace. Utilisez une méthode contraceptive additionnelle (comme des condoms en latex ou un spermicide), jusqu'à ce que vous puissiez consulter un professionnel de la santé.
7. SI VOUS AVEZ DE LA DIFFICULTÉ À VOUS SOUVENIR DE PRENDRE SEASONIQUE^{MD}, discutez avec votre médecin des moyens qui pourraient vous aider à penser à prendre vos comprimés ou des autres méthodes contraceptives que vous pourriez envisager.
8. SI VOUS AVEZ DES QUESTIONS OU SI VOUS N'ÊTES PAS SÛRE DE COMPRENDRE L'INFORMATION CONTENUE DANS LE PRÉSENT FEUILLET, consultez votre professionnel de la santé.

AVANT DE COMMENCER À PRENDRE SEASONIQUE^{MD}

1. DÉCIDEZ À QUELLE HEURE VOUS VOULEZ PRENDRE VOS COMPRIMÉS. Il est important de prendre les comprimés à peu près à la même heure chaque jour.

EXAMINEZ VOTRE BOÎTIER DE COMPRIMÉS POUR CYCLE PROLONGÉ. Le boîtier de comprimés consiste en trois volets contenant des plaquettes qui renferment 91 comprimés scellés individuellement (un cycle de 13 semaines ou de 91 jours). Sur les 91 comprimés, 84 sont bleu-vert pâle (comprimés actifs contenant deux hormones) et 7 sont jaunes (comprimés contenant une hormone). Le premier et le deuxième volet contiennent chacun 28 comprimés bleu-vert pâle (4 rangées de 7 comprimés). Le troisième volet contient 35 comprimés dont 28 bleu-vert pâle (4 rangées de 7 comprimés) et 7 comprimés jaunes (1 rangée de 7 comprimés).

VEUILLEZ TROUVER ÉGALEMENT :

- À quel endroit sur la plaquette du premier volet vous devez commencer à prendre les comprimés (coin supérieur gauche marqué d'une flèche de départ) et
 - dans quel ordre vous devez prendre les comprimés (suivre les semaines et la flèche).
2. ASSUREZ D'AVOIR EN TOUT TEMPS UNE AUTRE MÉTHODE CONTRACEPTIVE À PORTÉE DE LA MAIN (comme des condoms ou un spermicide), que vous pourrez utiliser si vous oubliez de prendre des comprimés.

QUAND COMMENCER À PRENDRE SEASONIQUE^{MD}

1. Prenez le premier comprimé bleu-vert pâle le *dimanche après le début de vos menstruations*, même si vous avez encore des saignements. Si vos menstruations commencent un dimanche, prenez le premier comprimé bleu-vert pâle ce jour-là.
2. *Utilisez une autre méthode contraceptive (comme des condoms ou un spermicide)* si vous avez des relations sexuelles au cours des sept premiers jours d'utilisation (du dimanche où vous avez pris votre premier comprimé bleu-vert pâle au dimanche suivant).

COMMENT UTILISER SEASONIQUE^{MD}

1. **Prenez un comprimé chaque jour à la même heure jusqu'à ce que vous ayez pris tous les comprimés du boîtier.**

Ne sautez pas de comprimés, même si vous avez des pertes sanguines ou des saignements ou si vous avez mal au cœur (nausées).

Ne sautez pas de comprimés même si vous n'avez pas de relations sexuelles très souvent.

2. **LORSQUE LE BOÎTIER DE COMPRIMÉS EST VIDE.**

Après avoir pris le dernier comprimé jaune, prenez dès le lendemain le premier comprimé bleu-vert pâle d'un nouveau boîtier de comprimés du cycle prolongé **le jour suivant**, peu importe le moment où vos menstruations ont commencé. Vous devriez commencer le nouveau boîtier un dimanche.

3. **Si vous n'avez pas de menstruations lorsque vous prenez les comprimés jaunes, consultez un professionnel de la santé, car vous pourriez être enceinte.**

Dose habituelle :

Vous devez prendre un comprimé bleu-vert pâle tous les jours pendant 84 jours consécutifs, suivis de comprimés jaunes pendant 7 jours.

Surdose :

Les symptômes de surdose peuvent comprendre des nausées, des vomissements ou des saignements vaginaux. Les données disponibles sur l'ingestion accidentelle de contraceptifs oraux par des enfants n'indiquent aucun effet grave.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

1. Prenez le comprimé oublié dès que possible. Prenez le prochain comprimé à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre jusqu'à 2 comprimés durant cette journée.

2. Si vous avez des relations sexuelles, vous n'avez pas besoin de prendre une méthode contraceptive supplémentaire.

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

1. Prenez 2 comprimés le jour où vous vous rendez compte de votre oubli, puis 2 comprimés le jour suivant.
2. Prenez ensuite 1 comprimé par jour jusqu'à la fin de la plaquette.
3. Vous **POURRIEZ DEVENIR ENCEINTE** si vous avez des relations sexuelles dans les *7 jours* suivant le moment où vous recommencez à prendre les comprimés. Vous **DEVEZ** utiliser une autre méthode contraceptive (comme les condoms ou un spermicide) pendant les 7 jours suivant le moment où vous recommencez à prendre les comprimés.

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

1. Ne sortez pas les comprimés oubliés de la plaquette, car vous ne devez pas les prendre. Prenez un comprimé par jour, comme indiqué sur la plaquette, jusqu'à la fin de la plaquette. Par exemple, si vous recommencez à prendre les comprimés un jeudi, prenez le comprimé situé sous « jeudi » et ne prenez pas les comprimés oubliés précédents. Vous présenterez peut-être des saignements au cours de la semaine suivant l'oubli des comprimés.
2. Vous **POURRIEZ DEVENIR ENCEINTE** si vous avez des relations sexuelles au cours des jours où vous avez oublié de prendre des comprimés ou encore dans les 7 jours suivant le moment où vous recommencez à prendre les comprimés.
3. Vous **devez** utiliser une autre méthode contraceptive non hormonale (comme les condoms ou un spermicide) lorsque vous oubliez de prendre des comprimés et pendant les 7 jours suivant le moment où vous recommencez à prendre les comprimés. **Si vous n'avez pas de menstruations lorsque vous prenez les comprimés jaunes, consultez un professionnel de la santé, car vous pourriez être enceinte.**

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

1. Jetez les comprimés oubliés.
2. Continuez de prendre les comprimés comme d'habitude, jusqu'à ce que la plaquette soit vide.

3. Vous n'avez pas besoin d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire.

ENFIN, SI VOUS N'ÊTES PAS SÛRE DE SAVOIR QUOI FAIRE SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE DES COMPRIMÉS :

1. Utilisez une **MÉTHODE CONTRACEPTIVE ADDITIONNELLE** chaque fois que vous avez des relations sexuelles.
2. **CONTINUEZ À PRENDRE UN COMPRIMÉ PAR JOUR** jusqu'à ce que vous ayez consulté un professionnel de la santé.

SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UN COMPRIMÉ DEUX MOIS DE SUITE, DISCUTEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU D'AUTRES PROFESSIONNELS DE VOTRE CLINIQUE des moyens qui pourraient vous aider à penser à prendre vos comprimés ou d'autres méthodes de contraception que vous pourriez envisager.

Bienfaits non contraceptifs des contraceptifs oraux

On a signalé plusieurs bienfaits pour la santé qui seraient liés à l'utilisation des contraceptifs oraux.

- Les contraceptifs oraux combinés contenant de l'œstrogène et un progestatif réduisent l'incidence du cancer de l'utérus et des ovaires.
- Les contraceptifs oraux réduisent le risque d'affections bénignes (non cancéreuses) du sein et de kystes ovariens.
- Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang pendant leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers. Cela réduit les risques d'anémie ferriprive (causée par un manque de fer).
- Les contraceptifs oraux pourraient réduire la fréquence des douleurs menstruelles et du syndrome prémenstruel (SPM).
- L'acné, l'hirsutisme (pousse excessive de poils) et d'autres affections liées aux androgènes pourraient être réduits.
- Il est possible que les grossesses ectopiques (dans les trompes de Fallope) surviennent moins souvent.
- La fréquence des infections pelviennes aiguës pourrait être moins élevée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires suivants ont été signalés lors de l'utilisation de Seasonique^{MD} :

Fréquents : nausées, vomissements, diarrhée, flatulences, constipation, douleurs abdominales,

saignements ou légers saignements entre les menstruations, menstruations douloureuses, menstruations abondantes, haute tension artérielle, migraine, sautes d'humeur, anxiété, gain de poids, augmentation de l'appétit, sensibilité des seins, rétention de liquide, bouffées de chaleur, mal de tête, dépression, étourdissements, vertigo, insomnie, baisse de libido, symptômes évocateurs du rhume, toux, douleurs lombaires et pelviennes, fatigue, crampes musculaires, mal de dents, acné, éruptions cutanées, infections ou inflammation urinaire, irritation et infections vaginales, infections des voies respiratoires supérieures (rhumes, bronchites, écoulements nasaux ou congestion nasale, maux de gorge, etc.) et réactions allergiques. Certains de ces effets secondaires, surtout les nausées et les vomissements, s'atténuent généralement au cours des 3 premiers mois d'utilisation.

Peu fréquents : noircissement de la peau, palpitations cardiaques, irritations de la peau, assèchement des yeux, soif, faiblesse, appétit diminué, enflure ou raideurs aux articulations, affections des ongles, sueurs nocturnes.

Dans la période de post-commercialisation, il y a eu des cas d'AVC, de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire (caillots dans le cerveau, les bras ou les jambes et les poumons) associés à l'utilisation de Seasonique^{MD}.

Si vous faites de la haute pression et que celle-ci s'aggrave ou si vous remarquez que votre tension artérielle devient anormalement élevée, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Les autres symptômes additionnels suivants ont été signalés chez les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux en général :

- aménorrhée (absence de menstruations ou de saignement de retrait)
- fièvre
- difficulté à porter des lentilles cornéennes
- graves maux de tête

De nombreuses femmes ont des pertes sanguines ou des saignements légers, ou ont mal au cœur pendant les trois premiers mois de la prise de la pilule (ou contraceptifs oraux). Si c'est votre cas, ne cessez pas de prendre le contraceptif oral, car le problème se résout habituellement de lui-même. Dans le cas contraire, consultez votre médecin ou votre clinique. Consultez aussi la section **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT, Renseignements sur votre cycle menstruel pendant le traitement par Seasonique^{MD}** de ce dépliant.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE À LAQUELLE ILS SURVIENNENT ET PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI LES CONCERNE

Symptôme/effet secondaire possible		Consultez votre médecin ou pharmacien.		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien.
		Seulement si grave	Dans tous les cas	
Fréquents	Tristesse persistante			✓
Peu fréquents	Douleur abdominale, nausées ou vomissements, ou bosse dans l'abdomen		✓	
	Masse au sein		✓	
	Douleur ou serrement thoracique			✓
	Douleur ou enflure de la jambe			✓
	Douleur vive dans la poitrine, expectoration de sang ou essoufflement soudain			✓
	Perte soudaine partielle ou totale de la vue ou vision double			✓
	Maux de tête sévères soudains ou aggravation des maux de tête, vomissements, étourdissements, évanouissements, troubles de la vue ou de la parole, ou faiblesse ou engourdissement d'un bras, d'une jambe ou au visage			✓
	Saignement vaginal inattendu		✓	
	Enflure inhabituelle des membres		✓	
	Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Seasonique^{MD}, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Entreposez à température ambiante (15 à 30 °C).

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

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

DÉCLARATION D'EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Aux fins de surveillance de l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'entremise du Programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et imprévus des médicaments. Si vous soupçonnez une réaction grave ou imprévue découlant de ce médicament, vous pouvez en aviser Canada Vigilance.

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - Par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - Par courrier : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701D
Ottawa ON K1A 0K9

Les étiquettes pré affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

Remarque : pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.paladinlabs.com> ou en communiquant avec le distributeur, Paladin Labs Inc. au :

1-866-940-3687

Ce dépliant a été rédigé par Paladin Labs Inc., Montréal, Canada H4P 2T4.

Propriété de :
Teva Women's Health Inc.
Horsham, PA 19044 États-Unis

Dernière révision : Le 19 octobre 2010