

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seasonique 150/30 micrograme + 10 micrograme comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat roz conține levonorgestrel 150 micrograme și etinilestradiol 30 micrograme. Fiecare comprimat filmat alb conține etinilestradiol 10 micrograme.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat roz conține: lactoză 63,02 mg și roșu allura (E129) 0,169 mg per comprimat.

Fiecare comprimat alb conține: lactoză 69,20 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimatele de levonorgestrel/etinilestradiol sunt roz sunt rotunde, biconvexe, cu diametrul de aproximativ 5,7 mm, marcate cu "172" pe o față și cu "T" pe cealaltă față.

Comprimatele de etinilestradiol sunt albe sunt rotunde, biconvexe, cu diametrul de aproximativ 5,7 mm, marcate cu "173" pe o față și cu "T" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Contracepție orală.

Decizia de a prescrie Seasonique trebuie să ia în considerare factorii de risc actuali ai fiecărei femei, în special factorii de risc de tromboembolism venos (TEV) și nivelul de risc de apariție a TEV în cazul administrării Seasonique comparativ cu cel al altor contraceptive hormonale combinate (CHC) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Seasonique este un contraceptiv oral cu regim extins în care comprimatele se administrează continuu timp de 91 de zile. Fiecare cutie ulterioară de Seasonique se începe a doua zi după administrarea ultimului comprimat din cutia anterioară. Cutia de Seasonique este constituită din 84 comprimate

combinat de levonorgestrel 150 micrograme și etinilestradiol 30 micrograme și 7 comprimate de etinilestradiol 10 micrograme.

Cum se utilizează Seasonique

Se administrează câte un comprimat zilnic, timp de 91 de zile. Comprimatele se administrează pe cale orală, în fiecare zi la aproximativ aceeași oră, în ordinea indicată pe blister.

Se administrează câte un comprimat roz care conține levonorgestrel și etinilestradiol pe zi, timp de 84 de zile consecutive, urmat de un comprimat alb care conține etinilestradiol, timp de 7 zile, perioadă în care, de obicei, apare sângerarea de întrerupere.

Cum se începe tratamentul cu Seasonique

Comprimatele trebuie administrate în fiecare zi, la aproximativ aceeași oră, dacă este necesar cu puțin lichid, în ordinea indicată pe blister. Se administrează câte un comprimat zilnic, timp de 91 de zile consecutive. Se administrează câte un comprimat roz pe zi, timp de 84 de zile consecutive, urmat de un comprimat alb, timp de 7 zile. În timpul celor 7 zile de administrare a comprimatelor albe poate să apară o sângerare de întrerupere.

Fiecare ciclu ulterior de 91 de zile se începe, fără întrerupere, în aceeași zi a săptămânii în care pacienta a început prima cutie de Seasonique, urmând aceeași schemă terapeutică.

- Când nu s-a utilizat anterior contracepție hormonală (în ultima lună)

Administrarea comprimatelor trebuie inițiată în prima zi a ciclului menstrual (adică prima zi de sângerare menstruală). Femeia poate să înceapă administrarea Seasonique mai târziu (adică, în zilele 2-5 ale ciclului menstrual) dar, în acest caz, se recomandă utilizarea unor metode suplimentare de barieră, în primele 7 zile de la începerea administrării comprimatului.

- Când se trece de la un contraceptiv hormonal combinat (contraceptiv oral combinat (COC), inel vaginal, platură transdermic)

Femeia trebuie să înceapă administrarea Seasonique în ziua următoare după administrarea ultimului comprimat activ (ultimul comprimat care conține substanțe active) din CHC utilizat anterior. În cazul în care femeia a utilizat inel vaginal sau platură transdermic, administrarea Seasonique trebuie să înceapă în ziua îndepărtării acestora, dar nu mai târziu de data când ar fi trebuit să se efectueze următoarea aplicare.

- Când se trece de la o metodă contraceptivă numai cu progestativ (comprimat care conține numai progestativ, soluții injectabile, implant) sau de la un dispozitiv intrauterin (DIU) cu eliberare de progestativ

Femeia poate să treacă oricând de la administrarea unui comprimat care conține numai progestativ (de la un implant sau un DIU în ziua în care acesta este îndepărtat sau de la administrarea unei forme injectabile în ziua în care este programată următoarea injecție) dar, în toate aceste cazuri, se recomandă utilizarea unor metode suplimentare de barieră, în primele 7 zile de la începerea administrării comprimatului.

- După avort în primul trimestru de sarcină

Femeia poate începe imediat administrarea. Atunci când se procedează în acest mod, pacienta nu trebuie să utilizeze măsuri suplimentare de contracepție.

- După naștere sau un avort în al doilea trimestru de sarcină

Se recomandă pacientelor să înceapă administrarea din ziua a 21-a până în a 28-a de la naștere sau de la un avort în trimestrul al doilea de sarcină. Când se începe administrarea mai târziu, pacientelor

trebuie să li se recomande utilizarea suplimentară a unei metode de barieră, în primele 7 zile. Cu toate acestea, dacă a avut loc un contact sexual, trebuie exclusă prezența unei sarcini, înainte de a începe tratamentul actual cu CHC sau femeia trebuie să aștepte prima menstruație. Trebuie luat în considerare riscul crescut de apariție a TEV în timpul perioadei de post-partum (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Pentru femeile care alăptează vezi pct. 4.6.

Abordare terapeutică în cazul omiterii comprimatelor

Eficacitatea contraceptivă poate fi redusă dacă femeia omite administrarea comprimatelor roz, mai ales în cazul în care omite administrarea primelor comprimate din prima cutie.

Dacă au trecut mai puțin de 12 ore de la ora la care a fost omisă administrarea comprimatului roz, comprimatul uitat trebuie administrat imediat, iar tratamentul trebuie continuat în mod normal prin administrarea următoarelor comprimate la ora obișnuită.

Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la ora la care a fost omisă administrarea unuia sau mai multor comprimate roz, protecția contraceptivă poate fi redusă. Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor omise se poate baza pe următoarele două reguli de bază:

1. administrarea comprimatelor nu trebuie întreruptă niciodată pentru mai mult de 7 zile consecutive.
2. pentru a realiza supresia adecvată a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian sunt necesare 7 zile de administrare neîntreruptă a comprimatelor.

În concordanță cu aceste recomandări, în practica zilnică se recomandă următoarele măsuri:

Omiterea comprimatelor roz care conțin levonorgestrel/etinilestradiol

- Între Ziua 1 – Ziua 7 (săptămâna 1)

Utilizatoarea trebuie să utilizeze ultimul comprimat roz omis imediat ce își aduce aminte, chiar dacă aceasta implică administrarea a două comprimate în același timp. După aceea, va continua administrarea comprimatelor la ora obișnuită. În plus, în următoarele 7 zile trebuie utilizată o metodă de contracepție tip barieră, cum este prezervativul. Dacă în cele 7 zile precedente a avut loc un contact sexual, trebuie luată în considerare posibilitatea existenței unei sarcini. Riscul de sarcină este cu atât mai mare cu cât s-au omis mai multe comprimate și cu cât omiterea este mai aproape de perioada în care se administrează comprimate albe.

- Între Ziua 8 – Ziua 77 (săptămâna 2 până la săptămâna 11)

Utilizatoarea trebuie să utilizeze ultimul comprimat roz omis imediat ce își aduce aminte, chiar dacă aceasta implică administrarea a două comprimate în același timp. După aceea, va continua administrarea comprimatelor la ora obișnuită. Presupunând că femeia a utilizat comprimatele în mod corect în primele 7 zile care preced primul comprimat omis, nu este necesară utilizarea unor metode contraceptive suplimentare. Cu toate acestea, dacă a omis mai mult de un comprimat, pacienta trebuie sfătuită să utilizeze metode suplimentare de contracepție, timp de 7 zile.

- Între Ziua 78 – Ziua 84 (săptămâna 12)

Riscul reducerii protecției contraceptive este iminent, din cauza apropierii perioadei de intervalul de 7 zile fără administrarea comprimatelor cu etinilestradiol. Cu toate acestea, prin ajustarea schemei de administrare a comprimatelor, reducerea protecției contraceptive poate fi încă prevenită. Nu este necesară utilizarea unor măsuri contraceptive suplimentare, cu condiția ca, în cele 7 zile anterioare omiterii comprimatului, femeia să fi utilizat corect toate comprimatele. Dacă nu este cazul, în

următoarele 7 zile trebuie să utilizeze măsuri contraceptive suplimentare, să înceteze administrarea comprimatelor roz și să administreze numai comprimate cu etinilestradiol minus comprimatele omise, cu scopul de a induce sângerarea de întrerupere. Ulterior, poate începe un nou ciclu de administrare cu Seasonique.

Omiterea comprimatelor albe care conțin etinilestradiol (săptămâna 13)

Comprimatele uitate nu mai trebuie administrate, iar administrarea comprimatelor următoare trebuie continuată la ora obișnuită până la terminarea cutiei. Nu sunt necesare măsuri suplimentare de contracepție.

Dacă în săptămâna 13 (în timpul administrării comprimatelor albe) femeia nu prezintă sângerare de întrerupere, trebuie exclusă posibilitatea unei sarcini înainte de începerea unui nou ciclu de 91 de zile.

Recomandări în caz de tulburări gastro-intestinale

În cazul unor tulburări gastro-intestinale severe (de exemplu vărsături sau diaree), absorbția poate să nu fie completă și sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare.

Dacă vărsăturile apar într-un interval de 3-4 ore după administrarea comprimatului, femeia trebuie să respecte recomandările descrise pentru omiterea comprimatelor.

Dacă femeia nu dorește să-și modifice schema normală de administrare a comprimatelor, poate să utilizeze un comprimat(e) roz suplimentar(e) existent pe ultimul rând al cutiei (săptămâna 12).

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța Seasonique la femeile cu vârsta reproductivă sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Mod de administrare: administrare orală

4.3 Contraindicații

Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie administrate în următoarele condiții prezentate mai jos. În cazul în care oricare dintre aceste tulburări apare pentru prima dată în timpul utilizării CHC, utilizarea medicamentului trebuie întreruptă imediat.

- Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV)
 - Tromboembolism venos – TEV prezent (tratat cu anticoagulante) sau în antecedente (de exemplu, tromboză venoasă profundă [TVP] sau embolie pulmonară [EP])
 - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism venos, cum sunt rezistența la PCA [proteina C activată], (inclusiv factorul V Leiden), deficitul de antitrombină-III, deficitul de proteina C, deficitul de proteină S
 - Intervenție chirurgicală majoră cu imobilizare prelungită (vezi pct. 4.4)
 - Risc crescut de tromboembolism venos din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4)

- Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA)
 - Tromboembolismul arterial – tromboembolism arterial prezent, antecedente de tromboembolism arterial (de exemplu, infarct miocardic) sau o afecțiune prodromală (de exemplu, angină pectorală)
 - Boală cerebrovasculară – accident vascular cerebral prezent, antecedente de accident vascular cerebral sau o afecțiune prodromală (de exemplu, atac ischemic tranzitor (AIT))
 - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism arterial, cum sunt hiperhomocisteinemia sau anticorpii antifosfolipidici (anticorpi anticardioliipinici, anticoagulant lupic).
 - Antecedente de migrenă cu simptome neurologice focale.
 - Risc crescut de tromboembolism arterial din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4) sau a prezenței unui factor de risc grav, cum ar fi:

- diabetul zaharat cu simptome vasculare
- hipertensiunea arterială severă
- dislipoproteinemie severă
- Pancreatită sau antecedente de acest tip, dacă se asociază cu hipertrigliceridemie severă.
- Boală hepatică severă prezentă sau în antecedente, atât timp cât testele funcției hepatice nu au revenit la valori normale
- Tumori hepatice (benigne sau maligne) prezente sau în antecedente
- Tumori maligne diagnosticate sau suspectate, dependente de hormoni sexuali (de exemplu tumori ale organelor genitale sau ale sânilor)
- Sângerări vaginale de etiologie necunoscută.
- În asociere cu preparate din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*)
- Hipersensitivitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Este contraindicată administrarea concomitentă de Seasonique cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

În cazul prezenței oricăreia dintre afecțiunile sau a oricăruia dintre factorii de risc menționați mai jos, trebuie discutat cu femeia respectivă dacă este adecvată administrarea Seasonique.

În eventualitatea agravării sau a apariției pentru prima dată a oricăreia dintre aceste afecțiuni sau a oricăruia dintre factorii de risc, femeia trebuie sfătuită să contacteze medicul pentru a se stabili dacă trebuie oprită utilizarea Seasonique.

Tulburări circulatorii

Riscul de tromboembolism venos (TEV)

Utilizarea oricărui contraceptiv hormonal combinat (CHC) determină creșterea riscului de tromboembolism venos (TEV) comparativ cu situațiile în care nu se administrează niciun astfel de contraceptiv. **Medicamentele care conțin levonorgestrel, norgestimat sau noretisteron sunt asociate cu cel mai scăzut risc de TEV. Nu se cunoaște încă nivelul riscului asociat cu Seasonique comparativ cu aceste medicamente cu risc mai scăzut. Decizia de a utiliza orice alt medicament decât unul dintre cele cu cel mai scăzut risc de TEV trebuie luată numai după o discuție purtată cu femeia respectivă, pentru a se asigura că aceasta înțelege riscul de TEV asociat cu CHC, modul în care factorii săi de risc curenți influențează acest risc și că riscul său de TEV este cel mai crescut în primul an de utilizare pentru prima dată. De asemenea, există dovezi că riscul este crescut atunci când administrarea CHC este reinițiată după o pauză de utilizare de 4 săptămâni sau mai mult.**

Dintre femeile care nu utilizează un CHC și nu sunt gravide, la aproximativ 2 din 10000 va apărea TEV în decurs de un an. Cu toate acestea, la orice femeie riscul poate fi mult mai crescut, în funcție de factorii săi de risc coexistenți (vezi mai jos).

În studiile epidemiologice efectuate la femeile care utilizează contraceptive hormonale combinate cu doză scăzută (< 50 μg etinilestradiol) s-a constatat că din 10000 femei, la aproximativ 6 până la 12 femei va apărea TEV în decurs de un an.

Se estimează că din 10000 femei care utilizează un CHC care conține levonorgestrel, la aproximativ 6¹ va apărea TEV în decurs de un an.

¹ Punctul de mijloc al intervalului de 5 – 7 din 10000 FA, pe baza riscului relativ pentru CHC care conțin levonorgestrel comparaiv cu riscul neutilizării, de 2,3-3,6.

Numărul de apariții a TEV în decursul unui an în cazul administrării de CHC cu doză scăzută este mai mic decât numărul preconizat la femei în timpul sarcinii sau în perioada post-partum.

În 1-2% din cazuri, TEV poate fi letal.

Nu se cunoaște în ce măsură influențează Seasonique apariția unor astfel de evenimente, comparativ cu alte CHC care conțin levonorgestrel.

Extrem de rar, s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale, cerebrale sau retiniene, la utilizatoarele de CHC.

Factori de risc de TEV

Riscul de complicații aferente tromboembolismului venos la utilizatoarele de CHC poate crește substanțial la o femeie cu factori de risc suplimentari, în special dacă există factori de risc multipli (vezi tabelul).

Seasonique este contraindicat dacă o femeie prezintă factori de risc multipli care determină prezența unui risc crescut de tromboembolism venos pentru aceasta (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie prezintă mai mult de un factor de risc, este posibil ca suma factorilor individuali să fie mai mică decât creșterea riscului - în acest caz, trebuie luat în considerare riscul total de TEV pentru aceasta. Dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile, nu trebuie prescris un CHC (vezi pct. 4.3).

Tabel: Factori de risc de TEV

Factor de risc	Observație
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m ²)	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Este deosebit de important de luat în considerare dacă sunt prezenți și alți factori de risc.
Imobilizare prelungită, intervenție chirurgicală majoră, orice fel de intervenție chirurgicală la nivelul picioarelor sau al pelvisului sau traumatism major Notă: imobilizarea temporară din cauza unei deplasări pe calea aerului > 4 ore poate reprezenta, de asemenea, un factor de risc de TEV, în special la femeile cu alți factori de risc	În aceste situații se recomandă întreruperea utilizării pilulei (în cazul intervenției chirurgicale de elecție cu cel puțin patru săptămâni înainte) și nereluarea acesteia până la două săptămâni după remobilizarea completă. Trebuie utilizată o altă metodă contraceptivă pentru a evita apariția unei sarcini nedorite. Trebuie luat în considerare tratamentul antitrombotic dacă nu a fost întreruptă în prealabil utilizarea Seasonique.
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism venos prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC.
Alte afecțiuni medicale asociate cu TEV	Cancer, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, boală intestinală inflamatorie cronică (boală Crohn sau colită ulcerativă) și anemie falciformă
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani

Nu există un consens legat de rolul posibil al venelor varicoase și al tromboflebitei superficiale în ceea ce privește debutul sau progresia trombozei venoase.

Trebuie luat în considerare riscul crescut de tromboembolism în timpul sarcinii și în special în perioada puerperală de 6 săptămâni (pentru informații privind „Sarcina și alăptarea” vezi pct. 4.6).

Simptomele TEV (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară)

În eventualitatea apariției simptomelor, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală imediată și să informeze profesionistul din domeniul sănătății că iau un CHC.

Simptomele trombozei venoase profunde (TVP) pot include:

- umflare unilaterală a membrului inferior și/sau a piciorului sau de-a lungul unei vene a membrului inferior
- durere sau sensibilitate la nivelul membrului inferior, care este posibil să fie resimțită numai în ortostatism sau în timpul mersului,
- senzație crescută de căldură la nivelul membrului inferior afectat; înroșirea sau decolorarea tegumentului de la nivelul membrului inferior.

Simptomele de embolie pulmonară (EP) pot include:

- debut brusc al senzației de lipsă de aer sau al unei respirații rapide;
- tuse bruscă, care poate fi însoțită de hemoptizie;
- durere toracică ascuțită;
- vertij sau amețeală severă;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

Unele dintre aceste simptome (de exemplu, „senzația de lipsă de aer”, „tusea”) sunt nespecifice și pot fi interpretate greșit ca aparținând unor evenimente mai frecvente sau mai puțin severe (de exemplu, infecții de tract respirator).

Alte semne de ocluzie vasculară pot include: durere bruscă, umflare și decolorare ușoară spre albastru a unei extremități.

Dacă ocluzia apare la nivelul ochiului, simptomele pot varia, de la încetșoșarea nedureroasă a vederii, care poate progresa spre pierderea vederii. Uneori, pierderea vederii poate apărea aproape imediat.

Riscul de tromboembolism arterial (TEA)

Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale.

Factori de risc de TEA

Riscul de complicații tromboembolice arteriale sau de accident cerebrovascular la utilizatoarele de CHC crește la femeile cu factori de risc (vezi tabelul). Seasonique este contraindicat dacă o femeie prezintă un factor de risc grav sau factori de risc multipli pentru TEA, care determină prezența unui risc crescut de tromboză arterială pentru aceasta (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie prezintă mai mult de un factor de risc, este posibil ca suma factorilor individuali să fie mai mică decât creșterea riscului - în acest caz, trebuie luat în considerare riscul total pentru aceasta. Dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile, nu trebuie prescris un CHC (vezi pct. 4.3).

Tabel: Factori de risc de TEA

Factor de risc	Observație
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani

Fumatul	Femeile trebuie sfătuite să nu fumeze dacă doresc să utilizeze un CHC. Femeile cu vârsta peste 35 ani care continuă să fumeze trebuie sfătuite cu insistență să utilizeze o metodă contraceptivă diferită.
Hipertensiunea arterială	
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m ²)	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Deosebit de important la femeile cu factori de risc suplimentari
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism arterial prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC
Migrenă	O creștere a frecvenței sau severității migrenei în timpul utilizării CHC (care poate reprezenta un prodrom al unui eveniment cerebrovascular) poate reprezenta un motiv pentru întreruperea imediată a utilizării acestuia
Alte afecțiuni medicale asociate cu evenimente adverse de natură vasculară	Diabetul zaharat, hiperhomocisteinemia, cardiopatia valvulară și fibrilația atrială, dislipoproteinemia și lupusul eritematos sistemic.

Simptome de TEA

În eventualitatea apariției de simptome, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală imediată și să informeze profesionistul din domeniul sănătății că iau un CHC.

Simptomele de accident cerebrovascular pot include:

- amorțire sau slăbiciune bruscă la nivelul feței, brațului sau piciorului, în special pe o parte a corpului;
- apariția bruscă de probleme la mers, amețală, pierderea echilibrului sau coordonării;
- apariția bruscă a confuziei, problemelor de vorbire sau de înțelegere;
- apariția bruscă a problemelor de vedere la unul sau ambii ochi;
- cefalee bruscă, severă sau prelungită, fără cauză cunoscută;
- pierderea conștienței cunoștinței sau leșin, cu sau fără convulsii.

Simptomele temporare sugerează că evenimentul este un atac ischemic tranzitor (AIT).

Simptomele infarctului miocardic (IM) pot include:

- durere, disconfort, presiune, greutate, senzație de constricție sau de plenitudine la nivelul toracelui, brațului sau sub stern;
- senzație de disconfort care radiază spre spate, maxilar, gât, braț, stomac;
- senzație de suprasățietate, indigestie sau sufocare;
- transpirație, greață, vărsături sau amețală;
- slăbiciune extremă, anxietate sau lipsă de aer;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

Tumori

În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de neoplasm cervical la femeile care utilizează CHC timp îndelungat (> 5 ani), dar persistă o controversă cu privire la gradul în care această constatare este atribuibilă unor factori care ridică problema diagnosticului diferențial, cum sunt comportamentul sexual și altor factori, cum este papilomavirusul uman (HPV).

O meta-analiză din 54 studii epidemiologice a arătat că există o creștere ușoară a riscului relativ (RR = 1,24) de a se diagnostica un neoplasm mamar la femeii în timpul utilizării de CHC. Riscul crescut dispare treptat, în decurs de 10 ani de la întreruperea utilizării CHC. Deoarece neoplasmul mamar este rar la femeile cu vârsta sub 40 de ani, numărul crescut de cazuri de neoplasm mamar diagnosticat la femeile care utilizează în mod curent sau au utilizat recent CHC este mic în comparație cu riscul general de neoplasm mamar. Aceste studii nu furnizează dovezi privind cauzalitatea. Creșterea riscului se poate datora unui diagnostic precoce al neoplasmului mamar la femeile care utilizează CHC, efectelor biologice ale CHC sau unei asocieri a ambelor cauze. Neoplasmul mamar diagnosticat la femeile care au utilizat vreodată contraceptive hormonale combinate tinde să fie mai puțin avansat din punct de vedere clinic, în comparație cu cazurile de neoplasm diagnosticat la femeile care nu au utilizat niciodată contraceptive hormonale combinate.

În cazuri rare, la femeile care utilizează CHC s-au raportat tumori hepatice benigne și mult mai rar, tumori hepatice maligne. În cazuri izolate, aceste tumori au provocat hemoragii intra-abdominale care au pus viața în pericol. La femeile care utilizează CHC, o tumoră hepatică trebuie luată în considerare în cadrul diagnosticului diferențial, atunci când apar dureri severe în etajul abdominal superior, hepatomegalie sau semne de hemoragie intra-abdominală.

Riscul de neoplasm endometrial și ovarian este redus atunci când se utilizează CHC cu doze mai mari (50 µg etinilestradiol). Rămâne de confirmat dacă această situație este valabilă, de asemenea, în cazul CHC cu doze mai mici.

Alte afecțiuni

Femeile cu hipertrigliceridemie sau antecedente heredocolaterale de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de pancreatită în timpul utilizării CHC.

Cu toate că s-au raportat creșteri ușoare ale tensiunii arteriale la femeile care utilizează CHC, creșterile de tensiune arterială relevante clinic sunt rare. Numai în aceste cazuri rare se justifică întreruperea imediată a utilizării CHC. Dacă, în timpul utilizării CHC, în condițiile hipertensiunii arteriale preexistente, valorile tensiunii arteriale crescute constant sau creșterea semnificativă a tensiunii arteriale nu răspund în mod adecvat la tratamentul antihipertensiv, administrarea CHC trebuie întreruptă. Atunci când se consideră necesar, utilizarea CHC poate fi reluată, dacă prin tratament antihipertensiv se poate obține normalizarea tensiunii arteriale.

S-a raportat că următoarele afecțiuni pot să apară sau se pot agrava atât în timpul sarcinii, cât și al utilizării CHC, dar nu există o dovadă clară privind asocierea cu utilizarea CHC: icter și/sau prurit cauzat de coleastăză; litiază biliară; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindrom hemolitic uremic; coree Sydenham; herpes gestațional; pierderea auzului cauzată de otoscleroză.

La femeile cu edem angioeurotic ereditar estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele de edem angioeurotic.

Tulburările acute sau cronice ale funcțiilor hepatice pot necesita întreruperea utilizării CHC, până când markerii funcțiilor hepatice revin la valori normale. Reaparitia icterului colestatic și/sau a pruritului determinat de coleastăză, apărute anterior în timpul sarcinii sau al utilizării anterioare de steroizi sexuali necesită întreruperea CHC.

Deși CHC pot avea efect asupra rezistenței periferice la insulină și toleranței la glucoză, nu există nicio dovadă privind necesitatea modificării schemei terapeutice la pacientele cu diabet zaharat, care utilizează CHC cu doză mică (care conțin < 0,05 mg etinilestradiol). Cu toate acestea, femeile cu diabet zaharat trebuie supravegheate cu atenție, în special în prima fază a utilizării CHC.

În timpul utilizării CHC au fost raportate agravări ale depresiei endogene, epilepsiei, bolii Crohn și colitei ulcerative.

Ocazional poate să apară cloasma, în special la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu predispoziție pentru cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau radiații ultraviolete, în timpul administrării CHC.

Stările depresive și depresia sunt reacții adverse bine cunoscute ale utilizării contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.8). Depresia poate fi gravă și este un factor de risc bine cunoscut pentru comportament suicidar și suicid. Femeile trebuie sfătuite să se adreseze medicului în caz de dispoziție și de simptome depresive, inclusiv la scurt timp după inițierea tratamentului.

Examinare medicală/consult medical

Înainte inițierii sau reluării utilizării Seasonique, trebuie efectuată o anamneză completă (inclusiv antecedente heredo-colaterale) și trebuie exclusă sarcina. Trebuie măsurată tensiunea arterială și trebuie efectuată examinarea fizică, ținând cont de contraindicații (vezi pct. 4.3) și precauții (vezi pct. 4.4). Este important să se atragă atenția femeii asupra informațiilor despre tromboza venoasă sau arterială, inclusiv riscul Seasonique comparativ cu al altor CHC, simptomele de TEV și TEA, factorii de risc cunoscuți și ce trebuie să facă în eventualitatea suspectării unei tromboze.

De asemenea, femeia trebuie instruită să citească cu atenție prospectul și să respecte recomandările respective. Frecvența și natura examinărilor trebuie să se bazeze pe ghidurile de practică medicală și trebuie adaptate pentru fiecare femeie în parte.

Pacienta trebuie informată că administrarea contraceptivelor hormonale nu oferă protecție împotriva infecției cu HIV (SIDA) și a altor boli cu transmitere sexuală.

Eficacitate redusă

Eficacitatea CHC poate fi redusă, de exemplu, în cazul omiterii comprimatelor (vezi pct. 4.2), tulburărilor gastro-intestinale (vezi pct. 4.2) sau tratamentului medicamentos concomitent (vezi pct. 4.5).

Control redus al ciclului menstrual

Similar tuturor CHC, pot să apară sângerări neregulate (pete sau sângerări intermenstruale), în special în cursul primelor 3 luni de utilizare. Evaluarea medicală a oricăror sângerări menstruale neregulate trebuie efectuată în cazul în care sângerarea persistă.

În studiile clinice cu Seasonique, sângerarea (de întrerupere) și/sau petele de sânge au apărut la intervale de timp relativ constante, cu o medie de 3 zile de sângerare și/sau pete de sânge la fiecare ciclu de 91 de zile. Frecvența sângerărilor sau petelor de sânge neașteptate a scăzut odată cu ciclurile succesive de 91 de zile.

În cazul în care apar pete de sânge sau sângerare neașteptate, femeia trebuie instruită să continue același regim de administrare. Dacă sângerarea este persistentă sau prelungită, femeia trebuie sfătuită să se adreseze medicului.

Creșteri ale ALT

În timpul studiilor clinice la pacienții tratați pentru hepatita cu virus C (HCV) cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir cu sau fără ribavirină, s-au observat creșteri ale transaminazei (ALT) de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN), semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicație pe bază de etinilestradiol, cum sunt contraceptivele hormonale combinate (CHC) (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Comprimatele de Seasonique conțin lactoză. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție glucoza-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimatele roz de Seasonique conțin agenți de colorare azo, roșu allura AC (E129), care poate determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pentru identificarea interacțiunilor posibile, trebuie consultate informațiile privind prescrierea altor medicamente administrate concomitent.

Influența altor medicamente asupra Seasonique

Interacțiunile dintre contraceptivele orale și alte medicamente pot determina sângerări vaginale neregulate și/sau eșecul efectului contraceptiv. În literatura de specialitate au fost raportate următoarele interacțiuni.

Metabolismul hepatic

Pot apărea interacțiuni cu medicamente cu efect inductor enzimatic care au ca rezultat creșterea clearance-ului hormonilor sexuali (de exemplu fenitoina, barbiturice, primidonă, carbamazepină, rifampicină, bosentan, vemurafenib și medicație anti-HIV (de exemplu ritonavir, nevirapină) și posibil oxcarbazepină, topiramate, felbamat, griseofulvină și preparatele din plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*). Inducția enzimatică maximă se observă, în general, în aproximativ 10 zile, dar ulterior, se menține timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea tratamentului medicamentos.

Tratament

Femeile care urmează un tratament de scurtă durată cu oricare dintre clasele de medicamente menționate mai sus sau cu alte substanțe active (medicamente cu efect inductor enzimatic) cu excepția rifampicinei, trebuie să utilizeze temporar o metodă de tip barieră, suplimentar față de administrarea CHC, adică în timpul utilizării concomitente a medicamentului respectiv și timp de 7 zile după întreruperea administrării acestuia.

Femeile care utilizează rifampicină trebuie să folosească o metodă tip barieră, suplimentar față de administrarea CHC, în timpul administrării rifampicinei și timp de 28 zile după întreruperea administrării acesteia.

Pentru femeile cărora li se administrează un tratament pe termen lung cu substanțe active cu efect inductor enzimatic se recomandă utilizarea unei alte metode contraceptive, non-hormonale, sigure.

Influența Seasonique asupra altor medicamente

S-a demonstrat că administrarea concomitentă de CHC și lamotrigină determină scăderea valorii concentrației plasmatice a lamotriginei cu aproximativ 50%. Această interacțiune se poate datora componentei estrogenice, deoarece interacțiunea nu apare atunci când se administrează doar progestogeni. La pacientele aflate deja în tratament cu lamotrigină, pot fi necesare o monitorizare clinică atentă și o posibilă ajustare a dozei atât la începutul, cât și la sfârșitul tratamentului contraceptiv. Pe de altă parte, inițierea tratamentului contraceptiv trebuie evitată în timpul titrării lamotriginei.

Interacțiuni farmacodinamice

Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, cu sau fără ribavirină poate mări riscul de creștere a ALT (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Prin urmare, pacienții care utilizează Seasonique trebuie să înlocuiască această metodă de contracepție, cu una alternativă (de exemplu, metode contraceptive doar pe bază de progesteron sau non-hormonale), înainte de a începe tratamentul cu acest regim combinat de medicamente. Se poate

reîncepe administrarea de Seasonique după 2 săptămâni de la încetarea tratamentului cu regimul combinat de medicamente.

Investigații diagnostice

Utilizarea CHC poate influența rezultatele anumitor analize de laborator, incluzând parametrii biochimici ai funcției ficatului, tiroidei, corticosuprarenaliene și renale, concentrațiile plasmatiche ale proteinelor (transportoare), de exemplu globulina care leagă corticosteroizii și fracțiunile lipidice/lipoproteice, parametrii metabolismului carbohidraților, parametrii coagulării și ai fibrinolizei. În general, modificările se mențin în limitele valorilor normale.

Femeile aflate în tratament de substituție cu hormoni tiroidieni pot avea nevoie de creșterea dozei de hormoni tiroidieni, deoarece concentrațiile plasmatiche ale globulinei ce leagă hormonii tiroidieni cresc la utilizarea CHC.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Seasonique nu este indicat în timpul sarcinii.

Dacă în timpul utilizării Seasonique, este diagnosticată o sarcină, trebuie întreruptă imediat administrarea medicamentului. Studii epidemiologice extinse nu au evidențiat un risc crescut de malformații congenitale la copiii născuți din mame care au utilizat CHC înaintea sarcinii și nici un efect teratogen în cazul în care CHC au fost administrate, în mod inadecvat, în timpul sarcinii.

Studiile la animale au demonstrat reacții adverse în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 5.3). Pe baza acestor date obținute la animale, reacțiile adverse datorate acțiunii hormonale a compușilor activi nu pot fi excluse. Cu toate acestea, experiența generală cu CHC utilizate în timpul sarcinii nu a furnizat dovezi privind reacțiile adverse prezente la om.

Riscul crescut de TEV trebuie luat în considerare la reînceperea utilizării Seasonique în perioada post partum (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Alăptarea

Alăptarea poate fi influențată de CHC, deoarece acestea pot reduce cantitatea și pot modifica compoziția laptelui matern. În consecință, în general, utilizarea CHC nu trebuie recomandată, până când mama care alăptează nu a ablatat complet copilul. În timpul utilizării CHC, cantități mici de steroizi contraceptivi și/sau metaboliții acestora pot fi excretați în laptele matern. Aceste cantități pot afecta copilul.

Fertilitatea

Seasonique este indicat pentru prevenirea sarcinii.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La femeile care utilizează CHC nu s-au observat efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Studiul clinic pivot care a evaluat siguranța și eficacitatea Seasonique a fost un studiu randomizat, multicentric, deschis, cu durata de 12 luni, care a înrolat femei cu vârsta cuprinsă între 18-40 ani, dintre care 1006 au primit cel puțin o doză de Seasonique.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului au fost sângerări uterine neregulate și/sau abundente, creștere în greutate și acnee.

Reacțiile adverse suplimentare identificate în timpul experienței după punerea pe piață a Seasonique sunt raportate cu frecvență necunoscută.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Infecții și infestări</i>			Infecție fungică, vaginită fungică, vaginită bacteriană, infecții ale vezicii urinare, gastroenterită, sinuzită, faringită, candidoză vaginală, infecție vaginală, vaginită		
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</i>			Modificare fibrochistică la nivelul sânilor, fibrom uterin, agravarea fibromului uterin		
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>			Anemie		
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>					Reacții de hipersensibilitate
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>			Creșterea apetitului alimentar, anorexie, scăderea apetitului alimentar, diabet zaharat, rezistență la insulină		
<i>Tulburări psihice</i>		Modificări ale dispoziției, scăderea libidoului, depresie	Iritabilitate, anxietate, agravarea stării de depresie, stres emoțional, insomnie, orgasm anormal, paranoia		
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Cefalee ¹ , migrenă ²	Amețelă, hiperestezie, hipoestezie		Pierderea conștienței
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>			Vertij		
<i>Tulburări cardiace</i>			Palpitații, tahicardie		
<i>Tulburări vasculare</i>			Bufeuri, hipertensiune arterială, agravarea hipertensiunii arteriale, hipotensiune arterială ortostatică	Tromboembolism arterial (TEA) Tromboembolism venos (TEV)	Tromboză
<i>Tulburări</i>			Congestia sinusurilor	Embolism	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>respiratorii, toracice și mediastinale</i>				pulmonar, tromboză pulmonară	
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		Greață ³ , durere abdominală ⁴	Vărsături, dispepsie, diaree, constipație,		
<i>Tulburări hepatobiliare</i>			Colecistită, colelitiază		
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Acnee ⁵	Erupții cutanate, modificări ale creșterii părului, modificări ale texturii părului, hipotricoză, afecțiuni ale unghiilor, transpirații nocturne, reacții de fotosensibilitate, hiperpigmentare cutanată		Alopecie
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>			Edeme periferice, durere de spate, spasme musculare, artralgie, rigiditate articulară, mialgie, durere de gât		Durere la nivelul extremităților
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	Metroragi e	Menoragie, sensibilitate la nivelul sânilor, dismenoree	Uscăciune vulvo-vaginală, spasm uterin, durere la nivelul sânilor, menstruații neregulate, angorjarea sânilor, mărirea sânilor, dispneurie, sângerare post coitală, secreții vaginale, secreții mamare, prurit genital, erupții cutanate în zona genitală, durere pelvină, ovare polichistice, modificări la nivelul mucoasei vulvare, disconfort vulvo-vaginal		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>			Fatigabilitate, edem ⁶ , durere, durere în piept, senzație de căldură, simptome asemănătoare gripei, febră		
<i>Investigații diagnostice</i>		Creștere în greutate	Creșterea tensiunii arteriale, creșterea concentrației de grăsimi din sânge, scădere în greutate		

¹ incluzând agravarea cefaleei și cefaleei de tip tensional

² incluzând agravarea migrenei și migrenă cu aură

³ incluzând agravarea stării de greață

⁴ incluzând distensia abdominală, durere în etajul abdominal superior și inferior

⁵ incluzând agravarea acneei

⁶ incluzând edem periferic

Descrierea reacțiilor adverse selectate

S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC, prezentate mai detaliat la pct. 4.4.

La femeile care utilizează CHC s-au raportat următoarele reacții adverse grave, care sunt prezentate mai detaliat la pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- Tulburări tromboembolice venoase
- Tulburări tromboembolice arteriale
- Hipertensiune arterială
- Tumori hepatice
- Depresie
- Debut sau agravare a afecțiunilor, pentru care nu este concludentă legătura cu administrarea de CHC: boală Crohn, colită ulcerativă, epilepsie, migrenă, miom uterin, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic uremic, icter colestatic
- Cloasmă
- Tulburările acute sau cronice ale funcțiilor hepatice pot necesita întreruperea utilizării CHC până când parametrii funcțiilor hepatice revin la valori normale
- La femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce apariția sau exacerbarea simptomelor angioedemului.

Frecvența diagnosticării neoplasmului mamar este foarte ușor crescută la femeile care utilizează CHC. Deoarece neoplasmul mamar este rar la femeile cu vârsta sub 40 de ani, numărul în plus de diagnosticări de neoplasm mamar este mic în comparație cu riscul global de neoplasm mamar. Nu se cunoaște relația cauzală cu utilizarea CHC. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.3 și 4.4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Până în prezent, nu s-au raportat cazuri de supradozaj cu contraceptivele orale. Pe baza experienței generale cu contraceptive orale combinate, simptomele care pot să apară în cazul administrării unei supradoze sunt: greață, vărsături și, în special la fetele tinere, sângerări vaginale ușoare. Nu există antidoturi și tratamentul ulterior trebuie să fie simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică (ATC): Hormoni sexuali și modulatori ai sistemului genital, Contraceptive hormonale pentru uz sistemic, Progestogeni și estrogeni, combinații fixe.

Codul ATC: G03AA07.

Indice Pearl general (vârsta între 18-35 ani): 0,76 (limită superioară bilaterală a intervalului de încredere 95%: 1,76).

Indexul Pearl pentru eșecul metodei (vârsta între 18-35 ani): 0,26 (limită superioară bilaterală a intervalului de încredere 95%: 0,80).

Indice Pearl general (vârsta între 18-40 ani): 0,67 (limită superioară bilaterală a intervalului de încredere 95%: 1,56).

Efectul contraceptiv al CHC se bazează pe interacțiunea unor factori variați, dintre care cei mai importanți sunt considerați a fi inhibarea ovulației și modificările endometrului.

Seasonique este un contraceptiv oral cu regim extins în care comprimatele se administrează timp de 91 de zile, care restrânge sângerările menstruale de întrerupere la patru episoade pe an. În plus, pentru ultimele 7 zile ale regimului extins (Zilele 85-91), Seasonique conține etinilestradiol 10 micrograme în loc de placebo pentru a îmbunătăți suprimarea foliculului ovarian și pentru a reduce riscul de ovulație dar, cu toate acestea, nu se cunoaște în ce măsură este modificată eficacitatea contraceptivă.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a renunțat la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Seasonique pentru contracepție la toate subgrupurile de copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Etinilestradiolul și levonorgestrelul sunt absorbite la concentrații plasmatice maxime care apar în decurs de 2 ore de la administrarea orală. Levonorgestrelul este absorbit complet după administrarea orală (biodisponibilitate aproape 100%) și nu este metabolizat la nivelul primului pasaj hepatic. Etinilestradiolul este absorbit din tractul gastro-intestinal, dar datorită metabolizării acestuia la primul pasaj la nivel intestinal și hepatic, biodisponibilitatea scade la aproximativ 43%.

Starea de echilibru

În timpul administrării continue de Seasonique, concentrațiile plasmatice de levonorgestrel au crescut de aproximativ 3 ori, iar cele de etinilestradiol de aproximativ 1,6 ori în Ziua 21 comparativ cu Ziua 1 a tratamentului.

Expunerea zilnică la levonorgestrel și etinilestradiol în Ziua 21, corespunzătoare sfârșitului unui regim contraceptiv obișnuit cu durată de 3 săptămâni și în Ziua 84, la sfârșitul regimului extins, au fost similare fără acumulare ulterioară a medicamentului.

Distribuție

Levonorgestrelul este puternic legat de proteine, în special de globulina care leagă hormonii sexuali (SHBG) și de albumină. Etinilestradiolul este legat în proporție mare (aproximativ 95%), dar nespecific de albumină. Etinilestradiolul nu se leagă de SHBG, dar induce creșterea concentrațiilor plasmatice de SHBG, influențând distribuția relativă a levonorgestrelului în diferite fracțiuni proteice (creștere a fracțiunii legate de SHBG și scădere a fracțiunii legate de albumină).

Biotransformare

După absorbție, levonorgestrelul este conjugat la poziția 17β-OH pentru a forma sulfați și într-o mai mică măsură, glucuroconjugăți.

Primul pas de metabolizare a etinilestradiolului implică formarea de etinilestradiol-3-sulfat în peretele intestinal, urmată de 2-hidroxilarea unei porțiuni de etinilestradiol rămasă netransformată de către citocromul P-450 3A4 la nivel hepatic. Diferenții metaboliți hidroxilați sunt supuși ulterior metilării și/sau conjugării.

Eliminare

Aproximativ 45% din levonorgestrel și metaboliții săi sunt excretați prin urină și aproximativ 32% sunt excretați prin materiile fecale, în special sub formă de glucuronoconjuzați. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al levonorgestrelului după o singură doză de Seasonique a fost de aproximativ 34 de ore.

Etinilestradiolul se excretă prin urină și prin materiile fecale sub formă de glucuronoconjuzați și sulfoconjuzați și este supus unei recirculări enterohepatice. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al etinilestradiolului după o singură doză de Seasonique a fost de aproximativ 18 de ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

La animalele de laborator, efectele levonorgestrelului și etinilestradiolului s-au limitat la cele asociate modului de acțiune farmacologică recunoscut. În special, studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au relevat efecte embriotoxice și fetotoxice la animale.

Datele non-clinice pentru etinilestradiol și levonorgestrel nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. Totuși, trebuie avut în vedere că steroizii sexuali pot promova creșterea anumitor țesuturi și tumori dependente de hormoni.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Studiile de evaluare a riscului de mediu au arătat că medicamentele care conțin etinilestradiol reprezintă un risc pentru mediul acvatic, în special pentru populația de pești (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Comprimatele filmate roz:

Nucleu:

Lactoză

Hipromeloză

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 400

Roșu allura AC (E129)

Polisorbat 80

Albastru brilliant FCF (E133)

Comprimatele filmate albe:

Nucleu:

Lactoză

Potasiu polacrilin

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu

Film:

Dioxid de titan (E171)

Polidextroză FCC

Hipromeloză

Triacetină

Macrogol 8000

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cutie conține 91 comprimate filmate (84 comprimate roz și 7 comprimate albe) dispuse în 3 blistere:

2 X 28 comprimate filmate roz + 1 X (28 comprimate filmate roz + 7 comprimate filmate albe).

Cele trei blistere din PVC-TE-PVDC/Al sunt prinse într-un buzunar pentru blistere ambalat în pungă din folie și cutie.

Comprimatele albe sunt dispuse pe al cincilea (ultimul) rând al celui de-al treilea blister. Doar cel de-al treilea blister conține cinci rânduri de comprimate și are formă rectangulară.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Similar tuturor medicamentelor care conțin etinilestradiol, acest medicament reprezintă un risc pentru mediul acvatic (vezi pct. 5.3). Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12865/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data autorizării - Iunie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației – Decembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2019