

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**Seasonique 150 microgrammi / 30 microgrammi + 10 microgrammi , compresse rivestite con film**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rosa rivestita con film contiene 150 microgrammi di levonorgestrel e 30 microgrammi di etinilestradiolo.

Ciascuna compressa bianca contiene 10 microgrammi di etinilestradiolo.

Eccipienti con effetti noti:

compresse rosa: lattosio 63.02 mg per compressa, rosso Allura (E129) 0,169 mg per compressa e blu brillante FCF (E133) 0,009 mg per compressa.

compresse bianche: lattosio 69.20 mg per compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Comprese rosa, tonde, biconvesse, con un diametro di circa 5.7 mm, con inciso "172" su un lato e "T" sull'altro lato.

Comprese bianche, tonde, biconvesse, con un diametro di circa 5.7 mm, con inciso "173" su un lato e "T" sull'altro lato.

Le compresse bianche si trovano nella quinta (ultima) fila nel terzo blister. Solo il terzo blister contiene 5 file di compresse ed è di forma rettangolare

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale.

La decisione di prescrivere Seasonique deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato a Seasonique e quello associato ad altri contraccettivi ormonali combinati COC (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Seasonique è un contraccettivo orale a regime esteso le cui compresse vengono assunte in modo continuativo per 91 giorni. Ciascuna confezione successiva da 91 giorni deve essere iniziata il giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa della confezione precedente.

La confezione di Seasonique è costituita da 84 compresse in terapia associata da 150 microgrammi di levonorgestrel e 30 microgrammi di etinilestradiolo e da 7 compresse da 10 microgrammi di etinilestradiolo.

### *Come usare Seasonique*

Le compresse vengono assunte in modo continuativo per 91 giorni. Le compresse devono essere assunte per bocca, una al giorno, alla stessa ora, nell'ordine indicato sulla confezione blister.

Si assume una compressa rosa contenente levonorgestrel ed etinilestradiolo giornalmente per 84 giorni consecutivi, seguita da una compressa bianca di etinilestradiolo per 7 giorni, durante i quali solitamente si presenta il sanguinamento da sospensione.

### *Come avviare Seasonique*

Le compresse devono essere assunte ogni giorno circa alla stessa ora, se necessario con una piccola quantità di liquido, e nell'ordine indicato sulla confezione blister. Si deve assumere una compressa al giorno per 91 giorni consecutivi. In particolare, si deve assumere una compressa rosa ogni giorno per 84 giorni consecutivi, seguita da una compressa bianca per 7 giorni consecutivi. Durante i 7 giorni nei quali si assumono le compresse bianche dovrebbe comparire il sanguinamento da sospensione programmato. Ogni ciclo successivo da 91 giorni viene avviato senza interruzioni nello stesso giorno della settimana nel quale la paziente aveva iniziato la prima dose di Seasonique, seguendo lo stesso schema.

- Nessun uso precedente di contraccettivi ormonali (nel mese precedente).

La prima compressa deve essere assunta il primo giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno della mestruazione). Le donne possono avviare Seasonique più tardi (cioè nei giorni 2-5 del ciclo), ma in questo caso devono essere avvertite di adottare un metodo contraccettivo supplementare di barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- Passaggio da un contraccettivo ormonale combinato (contraccettivo orale combinato, anello vaginale o cerotto transdermico)

La donna deve iniziare Seasonique il giorno dopo l'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del COC precedente. Nel caso sia stato usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, la donna deve iniziare il trattamento con Seasonique il giorno della rimozione, o comunque entro il giorno in cui avrebbe dovuto effettuare l'applicazione successiva.

- Passaggio da un contraccettivo a base di solo progestinico (pillola a base di solo progestinico, iniezione, impianto) o da un sistema intrauterino a rilascio di progestinico (IUS)

La donna può passare in qualsiasi momento dalla pillola a base di solo progestinico (da un impianto o da un IUS, il giorno della sua rimozione; da un iniettabile, il giorno in cui deve essere praticata l'iniezione successiva) a Seasonique ma deve in qualsiasi caso essere avvertita di adottare un metodo contraccettivo supplementare di barriera per i primi 7 giorni di assunzione della compressa.

- Dopo un aborto al primo trimestre

La donna può iniziare immediatamente il trattamento, senza bisogno di ulteriori misure contraccettive.

- Dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza

La donna deve essere avvertita di iniziare Seasonique fra il 21° e il 28° giorno dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza. In caso inizi più tardi, la donna deve essere avvertita di adottare un metodo contraccettivo supplementare di barriera per i primi 7 giorni. Tuttavia, se nel frattempo si fossero avuti rapporti sessuali, è necessario escludere una gravidanza, oppure attendere la mestruazione successiva, prima di iniziare a usare il COC.

L'aumento del rischio di TEV dopo il parto deve tuttavia essere preso in considerazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Per le donne che allattano al seno vedere il paragrafo 4.6.

#### *Gestione delle compresse dimenticate*

L'affidabilità contraccettiva può risultare ridotta se si dimentica di assumere le compresse rosa, e in particolare se si dimentica di assumere le prime compresse della confezione blister.

Se ci si accorge di aver dimenticato di assumere una compressa rosa entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, questa deve essere assunta immediatamente, e il trattamento deve essere continuato normalmente assumendo la compressa successiva all'ora abituale.

Se più di 12 ore dopo dall'ora abituale di assunzione ci si accorge di aver dimenticato di assumere una o più compresse rosa, la protezione contraccettiva potrebbe risultare ridotta. Nel caso di dimenticanza delle compresse valgono le seguenti due regole di base:

1. L'assunzione delle compresse non deve mai essere interrotta per più di 7 giorni.
2. Sono necessari 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse per ottenere un'adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

Di conseguenza, nella pratica quotidiana possono essere dati i seguenti suggerimenti:

#### *Dimenticanza di compresse rosa di levonorgestrel/etinilestradiolo*

- Dal Giorno 1 al Giorno 7 (settimana 1)

La donna deve prendere l'ultima compressa rosa dimenticata appena se ne ricorda, anche se questo significa prendere due compresse contemporaneamente. Quindi, deve continuare a prendere le compresse successive all'orario abituale. Inoltre deve essere adottato un metodo di barriera, come il preservativo, per i 7 giorni seguenti. Se nei 7 giorni precedenti si sono avuti rapporti sessuali, occorre considerare la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Quanto maggiore è il numero di compresse dimenticate e più sono vicine alla fase delle compresse bianche, tanto più elevato è il rischio di gravidanza.

- Dal Giorno 8 al Giorno 77 (dalla settimana 2 alla 11)

La donna deve prendere l'ultima compressa rosa dimenticata appena se ne ricorda, anche se questo significa prendere due compresse contemporaneamente. Quindi deve continuare a prendere le compresse seguenti all'orario abituale. Se la donna ha preso correttamente le compresse nei 7 giorni precedenti alla prima compressa dimenticata, non sono necessarie precauzioni contraccettive supplementari. Tuttavia, se ha dimenticato più di 1 compressa, occorre avvisare la donna di adoperare precauzioni supplementari per 7 giorni.

- Dal Giorno 78 – al Giorno 84 (settimana 12)

Il rischio di affidabilità ridotta è imminente a causa dell'intervallo successivo di 7 giorni a base di compresse di solo etinilestradiolo. Tuttavia, aggiustando lo schema di assunzione della compressa, è possibile prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Non sono necessarie precauzioni contraccettive supplementari, a condizione che nei 7 giorni precedenti alla prima compressa dimenticata la donna abbia preso tutte le compresse correttamente. In caso contrario, dovrà adottare precauzioni supplementari per i 7 giorni successivi e dovrà interrompere l'assunzione delle compresse rosa combinate e prendere solo le compresse bianche di etinilestradiolo sottraendo il numero di compresse dimenticate al fine di indurre il sanguinamento da sospensione. Successivamente, può iniziare un nuovo ciclo di Seasonique.

#### *Dimenticanza di compresse bianche di etinilestradiolo (settimana 13)*

Le compresse dimenticate devono essere omesse e le compresse seguenti continuate all'ora abituale fino al termine della confezione. Non sono necessarie precauzioni contraccettive supplementari.

Se durante la settimana 13 (durante l'assunzione delle compresse bianche di etinilestradiolo) non si presenta il sanguinamento da sospensione, prima di avviare un nuovo ciclo da 91 giorni si deve escludere la possibilità di una gravidanza.

#### *Avvertenze in caso di disturbi gastro-intestinali*

In caso di gravi disturbi gastro-intestinali (per esempio vomito o diarrea), l'assorbimento può risultare incompleto e devono essere adottate misure contraccettive supplementari.

Se il vomito si presenta entro 3-4 ore dall'assunzione di una compressa, la donna deve seguire i consigli forniti per le compresse dimenticate.

Se non si vuole modificare il consueto schema posologico, si può prelevare la(e) compressa(e) rosa necessaria(e) dall'ultima fila del blister (settimana 12).

#### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia e la sicurezza di Seasonique non è stata stabilita nelle donne in età fertile di età inferiore a 18 anni.

Modo di somministrazione: uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Nel caso in cui una di tali condizioni si presenti per la prima volta durante l'uso del COC, l'uso del prodotto deve essere interrotto immediatamente.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
  - Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
  - Nota predisposizione ereditaria o acquisita alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
  - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
  - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
  - Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
  - Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack, TIA*))
  - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
  - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
  - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
    - diabete mellito con sintomi vascolari
    - ipertensione grave
    - dislipoproteinemia grave
- Pancreatite in atto o pregressa, se associata a grave ipertrigliceridemia;
- Grave patologia epatica in atto o pregressa, fino al ritorno alla normalità dei valori della funzionalità epatica;

- Tumori epatici (benigni o maligni) in atto o pregressi
- Patologie maligne accertate o sospette, dipendenti dagli steroidi sessuali (per es. degli organi genitali o della mammella);
- Sanguinamento della vagina non diagnosticato;
- In associazione al medicinale erboristico Erba di San Giovanni (hypericum perforatum)
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- È controindicato l'uso concomitante di Seasonique con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir. (vedere paragrafo 4.4 e 4.5)

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Avvertenze

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di Seasonique deve essere discussa con la donna.

In caso di aggravamento, esacerbazione o comparsa per la prima volta di una qualsiasi di tali condizioni o fattori di rischio, occorre avvisare la donna di rivolgersi al proprio medico per determinare se l'uso di Seasonique debba essere interrotto.

##### Disturbi circolatori

##### **Rischio di tromboembolia venosa (TEV)**

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Non è ancora noto come il rischio associato a Seasonique si confronti con gli altri COC contenenti levonorgestrel. La decisione di usare Seasonique deve essere presa solamente dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV associato a COC, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno in cui si inizino ad usare contraccettivi orali combinati. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**

Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza, svilupperanno un TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio di base (vedere oltre).

Gli studi epidemiologici su donne che usano contraccettivi orali combinati a basse dosi (<50 µg di etinilestradiolo) hanno riscontrato che su 10.000 donne, circa tra 6 e 12 svilupperanno un TEV in un anno.

Si stima che su 10.000 donne che usano un COC che contiene levonorgestrel, circa 6<sup>1</sup> svilupperanno un TEV in un anno.

Il numero di TEV all'anno, con i COC a basso dosaggio, è inferiore al numero previsto nelle donne in gravidanza o nel periodo post-parto.

Il TEV può essere fatale nell'1-2% dei casi.

Non è noto in che modo Seasonique influenzi la comparsa di tali eventi in confronto ad altri COC contenenti levonorgestrel

Molto raramente, in donne che usavano un COC sono stati segnalati casi di trombosi in altri distretti vascolari, per esempio vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali o retiniche.

<sup>1</sup> Valore mediano dell'intervallo 5-7 per 10.000 donne/anno, basato su un rischio relativo dei COC contenenti levonorgestrel rispetto al non uso, di circa 2,3-3,6.

## Fattori di rischio di TEV

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle donne che usano un COC può aumentare sostanzialmente se sono presenti fattori di rischio aggiuntivi, specialmente se tali fattori di rischio sono più di uno (vedere la tabella).

Seasonique è controindicato se una donna presenta diversi fattori di rischio che aumentano il suo rischio di trombosi venosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale di TEV. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

**Tabella: Fattori di rischio di TEV**

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC.  Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe o pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore  Nota: anche l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può essere un fattore di rischio per TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso della pillola (in caso di interventi chirurgici elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo.  Se Seasonique non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere indirizzata ad uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia malattia a cellule falciformi.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni

Non vi è accordo sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio e nella progressione della trombosi venosa.

Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

## Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un medico e informarlo che stanno assumendo un COC.

I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono includere:

- gonfiore unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;
- dolore o sensibilità alla gamba che può essere avvertito solo in piedi o camminando;
- maggiore sensazione di calore nella gamba colpita; pelle della gamba arrossata o con colorazione anomala.

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

- comparsa improvvisa e inspiegata di mancanza di respiro o di respirazione accelerata;
- tosse improvvisa che può essere associata a emottisi;
- dolore acuto al torace;
- stordimento grave o capogiri;
- battito cardiaco accelerato o irregolare.

Alcuni di questi sintomi (come “mancanza di respiro” e “tosse”) sono aspecifici e possono essere interpretati erroneamente come eventi più comuni o meno gravi (ad es. infezioni delle vie respiratorie).

Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore o colorazione blu pallida di un'estremità.

Se l'occlusione ha luogo nell'occhio i sintomi possono variare da offuscamento indolore della vista fino a perdita della vista. Talvolta la perdita della vista avviene quasi immediatamente.

### **Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)**

Studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC ad un aumento del rischio di tromboembolie arteriose (infarto miocardico) o di accidenti cerebrovascolari (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus). Gli eventi tromboembolici arteriosi possono essere fatali.

### **Fattori di rischio di TEA**

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un accidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). Seasonique è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio per TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

### **Tabella: Fattori di rischio di TEA**

<b>Fattore di rischio</b>	<b>Commento</b>
Aumento dell'età	In particolare al di sopra dei 35 anni
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un COC. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo diverso.
Iperensione	
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC.  Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere indirizzata ad uno specialista

in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

### Sintomi di TEA

Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente ad un operatore sanitario e informarlo che stanno assumendo un COC.

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

- intorpidimento o debolezza improvvisa del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo;
- improvvisa difficoltà a camminare, capogiri, perdita dell'equilibrio o della coordinazione;
- improvvisa confusione, difficoltà di elocuzione o di comprensione;
- improvvisa difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi;
- cefalea improvvisa, grave o prolungata, senza causa nota;
- perdita di conoscenza o svenimento con o senza convulsioni.

Sintomi temporanei suggeriscono che si tratti di un attacco ischemico transitorio (TIA).

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di schiacciamento o di pienezza al torace, a un braccio o sotto lo sterno;
- fastidio che si irradia a schiena, mascella, gola, braccia, stomaco;
- sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
- sudorazione, nausea, vomito o capogiri;
- estrema debolezza, ansia o mancanza di respiro;
- battiti cardiaci accelerati o irregolari.

### Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato segnalato un aumento del rischio di carcinoma cervicale nelle utilizzatrici di COC per lunghi periodi (>5 anni), ma è tuttora controverso in che misura questo risultato sia attribuibile agli effetti confondenti dovuti al comportamento sessuale e ad altri fattori quali il papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano COC presentano un rischio relativo lievemente aumentato (RR = 1,24) di diagnosi di carcinoma mammario. Il rischio aggiuntivo scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dell'uso di COC. Poiché il carcinoma mammario è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero di casi in più di carcinomi mammari diagnosticati in donne che usano, o che hanno usato recentemente, COC è basso in relazione al rischio complessivo di carcinoma mammario. Tali studi non forniscono evidenze di una relazione causale. L'aumento del rischio osservato può essere dovuto a una più precoce diagnosi di carcinoma mammario nelle donne che usano COC, agli effetti biologici degli stessi o a una combinazione di entrambi i fattori. Il carcinoma mammario diagnosticato nelle donne che utilizzano o hanno utilizzato COC tende a essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non ne hanno mai fatto uso.

Nelle donne che assumono COC sono stati segnalati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intra-addominali



potenzialmente fatali. In presenza di un forte dolore nella parte superiore dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intra-addominale nelle utilizzatrici di COC, nella diagnosi differenziale deve essere preso in considerazione il tumore epatico.

Con l'uso dei COC a più alto dosaggio (50 µg di etinilestradiolo) il rischio di carcinoma dell'endometrio e ovarico è ridotto. Rimane da confermare se questo valga anche per i COC a più basso dosaggio.

### **Altre condizioni**

Le donne con ipertrigliceridemia o anamnesi familiare di tale condizione possono presentare un rischio aumentato di pancreatite durante l'uso di COC.

Benché in molte donne che assumono COC sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione arteriosa, un aumento clinicamente rilevante è evento raro. Solo in questi rari casi è giustificata un'immediata sospensione del COC. Se, durante l'uso di un COC in una paziente con pre-esistente ipertensione, i valori della pressione arteriosa costantemente elevati o un incremento significativo della pressione arteriosa non rispondono adeguatamente al trattamento antipertensivo, il COC deve essere sospeso. Se ritenuto appropriato, l'impiego del COC può essere ripreso qualora, a seguito di terapia antipertensiva, la pressione arteriosa si sia normalizzata.

È stato riferito il presentarsi o deterioramento delle condizioni che seguono, sia in gravidanza sia con l'uso di COC, ma le prove di un'associazione all'uso di COC non sono conclusive: ittero e/o prurito colestatico; calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome emolitico uremica; Corea di Sydenham; herpes gestazionale; perdita di udito correlata a otosclerosi.

Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il COC fino a quando gli indici di funzionalità epatica non siano tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito da colestasi che si sono precedentemente manifestati in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione del COC.

Sebbene i COC possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è prova della necessità di modificare il regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano COC a basso dosaggio (contenenti <0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere mantenute sotto stretto controllo medico, specialmente all'inizio del trattamento con COC.

Durante l'uso di contraccettivi orali combinati è stato segnalato un peggioramento di depressione endogena, epilessia, morbo di Crohn e colite ulcerosa.

Occasionalmente può comparire cloasma, soprattutto nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti durante l'uso dei COC.

### **Esami / visite mediche**

Prima di iniziare o di riprendere l'uso di Seasonique, deve essere eseguita un'anamnesi medica completa (compresa quella familiare) ed esclusa una gravidanza in corso. Deve essere misurata la pressione arteriosa e deve essere effettuato un esame obiettivo che tenga conto delle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e delle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a Seasonique rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi.

La donna deve essere inoltre istruita a leggere attentamente il foglio illustrativo e a osservare i consigli ivi riportati. La frequenza e il tipo dei controlli devono essere adattati alla singola paziente, seguendo la pratica medica corrente.

Le donne devono essere avvisate che i contraccettivi ormonali non proteggono dall'infezione da HIV (AIDS) o da altre malattie a trasmissione sessuale.

### **Ridotta efficacia**

L'efficacia dei COC può essere ridotta in caso di, per esempio, dimenticanza delle compresse attive (vedere paragrafo 4.2), disturbi gastro-intestinali (vedere paragrafo 4.2) o somministrazione contemporanea di altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

### **Controllo ridotto del ciclo**

Con tutti i COC possono verificarsi sanguinamenti irregolari (spotting o perdite ematiche intermestruali), in particolare nei primi 3 mesi d'utilizzo. In caso di persistenza del sanguinamento, qualsiasi sanguinamento irregolare deve essere valutato.

Nelle sperimentazioni cliniche su Seasonique il sanguinamento programmato (da sospensione) e/o lo spotting restava abbastanza costante nel tempo, con una media di 3 giorni di sanguinamento e/o spotting per ogni ciclo da 91 giorni. Sanguinamenti e spotting non programmati si riducevano nel corso dei successivi cicli da 91 giorni.

In caso di comparsa di spotting o sanguinamento non programmato, la donna deve essere avvisata di continuare con lo stesso regime di somministrazione. Se il sanguinamento è persistente o prolungato, la donna deve essere avvisata di consultare il medico.

### **Aumento ALT**

Durante gli studi clinici in pazienti trattati per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, un aumento delle transaminasi (ALT) maggiore di 5 volte rispetto al limite superiore della norma (ULN) è stato significativamente più frequente in donne utilizzatrici di medicinali contenenti etinilestradiolo, come i contraccettivi ormonali combinati (COC). (vedere paragrafo 4.3 and 4.5)

Seasonique compresse contiene lattosio. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Le compresse rosa di Seasonique contengono i coloranti azoici Lacca alluminio rosso Allura AC (E129) e Lacca alluminio blu brillante FCF (E133) che possono causare reazioni allergiche.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Consultare i fogli illustrativi dei medicinali concomitanti per identificare possibili interazioni.

### Influenza di altri medicinali su Seasonique

Le interazioni tra i contraccettivi orali e altri medicinali possono portare a perdite ematiche intermestruali e/o all'insuccesso del metodo contraccettivo. In letteratura sono state segnalate le seguenti interazioni.

#### **Metabolismo epatico**

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono gli enzimi epatici, che possono risultare in un aumento della clearance degli ormoni sessuali (per esempio, fenitoina, barbiturici, primidone, carbamazepina, rifampicina, bosentan, vemurafenib e medicinali per l'HIV (per esempio, ritonavir, nevirapina) e possibilmente anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e prodotti contenenti il rimedio erboristico Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum)). L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente dopo circa 10 giorni, ma può persistere per almeno 4 settimane dopo la sospensione della terapia da farmaco.

## Gestione

Le donne in trattamento per brevi periodi con una qualsiasi delle suddette classi di medicinali o singoli principi attivi (induttori degli enzimi epatici), a parte la rifampicina, devono adottare temporaneamente un metodo contraccettivo di barriera supplementare oltre al COC, ad esempio per tutta la durata della somministrazione contemporanea del medicinale e nei 7 giorni successivi alla sospensione del trattamento. Le donne che assumono rifampicina devono adottare un metodo contraccettivo di barriera in aggiunta al COC per il periodo della somministrazione della rifampicina e nei 28 giorni successivi alla sospensione del trattamento.

Alle donne in trattamento a lungo termine con principi attivi che inducono gli enzimi epatici, si raccomanda di utilizzare un altro metodo contraccettivo non ormonale affidabile.

### Influenza di Seasonique su altri medicinali

È stato dimostrato che l'uso concomitante di COC e lamotrigina riduce i livelli di lamotrigina del 50% circa. Tale interazione può essere dovuta al componente estrogeno, in quanto non si verifica quando i progestinici vengono somministrati in monoterapia. Nelle pazienti già trattate con lamotrigina, possono essere necessari un attento monitoraggio clinico e un eventuale aggiustamento della dose all'inizio e alla fine dell'assunzione del contraccettivo. Al contrario, l'inizio dell'assunzione del contraccettivo orale durante la titolazione di lamotrigina deve essere evitato.

### Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante di medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, può aumentare il rischio di elevati livelli di ALT. (vedere paragrafo 4.3 e 4.4)

Perciò, le utilizzatrici di Seasonique devono trovare un metodo contraccettivo alternativo (ad es. contraccettivi a base di solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime combinato. Seasonique può essere assunto nuovamente 2 settimane dopo la fine del trattamento con questo regime combinato.

### Analisi di laboratorio

L'uso di COC può modificare i risultati di alcuni esami di laboratorio, fra cui i parametri biochimici relativi alla funzionalità epatica, tiroidea, surrenalica e renale, i livelli plasmatici delle proteine (carrier), quali per es. la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipido/lipoproteiche, i parametri del metabolismo glucidico e i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni generalmente rimangono entro i normali limiti di laboratorio.

Le donne in terapia tiroidea sostitutiva potrebbero necessitare di un aumento della dose di ormoni tiroidei perché le concentrazioni sieriche della globulina legante la tiroxina aumentano con l'uso di COC.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Seasonique non è indicato in gravidanza.

In caso di gravidanza durante l'utilizzo di Seasonique, il medicinale deve essere immediatamente sospeso. Studi epidemiologici di grandi dimensioni non hanno rivelato né aumento del rischio di malformazioni congenite in bambini nati da donne che avevano fatto uso di COC prima della gravidanza, né effetti teratogeni in caso di assunzione accidentale di COC durante la gravidanza.

Studi sperimentali sull'animale hanno rivelato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). In base a questi dati sull'animale non possono essere esclusi effetti indesiderati dovuti all'azione ormonale dei principi attivi. Tuttavia, l'esperienza clinica generale con i COC durante la gravidanza non ha fornito alcuna prova di un reale effetto indesiderato nell'uomo.

Il maggior rischio di TEV nel periodo dopo il parto, deve essere preso in considerazione quando viene ripresa l'assunzione di Seasonique (vedere paragrafo 4.2. e 4.4).

#### Allattamento

La lattazione può essere influenzata dai COC, in quanto questi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. Quindi, non è raccomandato l'uso dei COC fino al termine dell'allattamento al seno. Modeste quantità di steroidi ad azione contraccettiva e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno durante l'uso di COC. Tali quantità possono avere effetti sul bambino.

#### Fertilità

Seasonique è indicato per la prevenzione della gravidanza.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare e di usare macchinari nelle utilizzatrici di COC.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Lo studio clinico pivotale che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di Seasonique era uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto della durata di 12 mesi che ha reclutato donne di età compresa tra 18 e 40 anni, 1.006 delle quali hanno assunto almeno una dose di Seasonique.

Le reazioni avverse correlate al farmaco riferite con maggior frequenza erano sanguinamento uterino irregolare e/o pesante, aumento di peso e acne.

Altre reazioni avverse identificate durante l'esperienza post-marketing di Seasonique sono state elencate qui con frequenza ignota.

##### Lista degli avventi avversi

Le frequenze sono definite come segue: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); Non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ); Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1000$ ); Molto raro ( $<1/10.000$ ); Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Frequenza non nota</b>
<i>Infezioni ed infestazioni</i>			Micosi, vaginite micotica, vaginite batterica, infezione vescicale, gastroenterite, sinusite, faringite, candidiasi della vagina, infezione della vagina, vaginite		
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>			Mastopatia fibrocistica, fibromi dell'utero, fibromi dell'utero aggravati		
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			Anemia		
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>					Reazioni diipersensibilità

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Frequenza non nota</b>
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>			Appetito aumentato, anoressia, appetito ridotto, diabete mellito, insulino resistenza		
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Modificazione dell'umore, libido diminuita, depressione	Irritabilità, ansia, depressione aggravata, umore depresso, sofferenza affettiva, insonnia, orgasmo alterato, paranoia		
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Cefalea <sup>1</sup> , emicrania <sup>2</sup>	Capogiro, iperestesia, ipoestesia		Perdita di coscienza
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			Vertigine		
<i>Patologie cardiache</i>			Palpitazioni, tachicardia		
<i>Patologie vascolari</i>			Vampate di calore, ipertensione, ipertensione aggravata, ipotensione ortostatica	Tromboembolism o arterioso (TEA), tromboembolia venosa (TEV)	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			Sinusite	Embolia polmonare, trombosi polmonare	
<i>Patologie gastrointestinali</i>		Nausea <sup>3</sup> , dolore addominale <sup>4</sup>	Vomito, dispepsia, diarrea, costipazione, stipsi		
<i>Patologie epatobiliari</i>			Colecistite, colelitiasi		
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Acne <sup>5</sup>	Eruzione cutanea, crescita dei capelli anormale, anomalie nella struttura dei capelli, ipotricosi, patologia delle unghie, sudorazione notturna, reazione di fotosensibilità, iperpigmentazione della cute		Alopecia
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			Gonfiore periferico, dolore dorsale, spasmi muscolari, artralgia, rigidità articolare, mialgia, dolore al collo		Dolore agli arti

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Frequenza non nota
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Metrorragia	Menorragia, dolorabilità mammaria, dismenorrea	Secchezza vulvovaginale, spasmo dell'utero, dolore mammario, mestruazioni irregolari, congestione mammaria, aumento di volume mammario, dispareunia, sanguinamento post-coitale, secrezione vaginale, secrezione mammaria, prurito genitale, esantema genitale, dolore pelvico, sindrome dell'ovaio policistico, disturbi vulvari, fastidio vulvovaginale		
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			Affaticamento, edema <sup>6</sup> , dolore, dolore toracico, sentire caldo, malattia simil-influenzale, malessere, piressia		
<i>Esami diagnostici</i>		Peso aumentato	Pressione arteriosa aumentata, lipidi sierici aumentati, peso diminuito		

<sup>1</sup> compreso il peggioramento della cefalea e cefalea tensiva

<sup>2</sup> compreso il peggioramento dell'emicrania ed emicrania con aura

<sup>3</sup> compreso il peggioramento della nausea

<sup>4</sup> compresa distensione addominale, dolore addominale superiore e dolore addominale inferiore

<sup>5</sup> compreso il peggioramento dell'acne

<sup>6</sup> compreso l'edema periferico

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

Nelle donne che usano COC è stato osservato un maggior rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, tra cui infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare, e tale rischio è discusso più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

Nelle utilizzatrici di COC sono state segnalate le seguenti reazioni avverse gravi, discusse nel paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego":

- Disturbi tromboembolici venosi
- Disturbi tromboembolici arteriosi
- Ipertensione

- Tumori epatici
- Depressione
- Insorgenza o aggravamento di condizioni per le quali l'associazione con l'uso dei COC non è dimostrata: morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, emicrania, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gravidico, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico
- Cloasma
- Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il COC fino a quando gli indici di funzionalità epatica non siano tornati alla norma.
- Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

La frequenza di diagnosi di carcinoma mammario tra le utilizzatrici di contraccettivi orali è aumentata molto lievemente. Dato che il carcinoma mammario è raro nelle donne di età inferiore ai 40 anni, il numero di casi in più è modesto rispetto al rischio complessivo di carcinoma mammario. Non è noto se vi sia un rapporto di causalità con i COC. Per ulteriori informazioni vedere i paragrafi 4.3 e 4.4.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non vi sono segnalazioni di eventi avversi gravi a seguito di sovradosaggio dei contraccettivi orali. Sulla base dell'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che potrebbero verificarsi in tal caso sono: nausea, vomito e, nelle ragazze più giovani, lieve sanguinamento vaginale. Non esistono antidoti e l'eventuale trattamento deve essere sintomatico.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni sessuali e modulatori dell'apparato genitale, Contraccettivi orali per uso sistemico, Progestinici ed estrogeni, combinazione fissa  
Codice ATC: G03AA07

Indice di Pearl complessivo (18-35 anni di età): 0,76 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95 %: 1,76)

Indice di Pearl per il fallimento del metodo (18-35 anni di età): 0,26 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95 %: 0,80)

Indice di Pearl complessivo (18-40 anni di età) 0,67 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95 %: 1,56)

L'effetto contraccettivo dei COC si basa sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti che si verificano a livello dell'endometrio.

Seasonique è un contraccettivo orale a regime esteso di 91 giorni che riduce i sanguinamenti da sospensione programmati a quattro episodi l'anno. Inoltre, durante gli ultimi 7 giorni del regime esteso (nei Giorni 85-91)

Seasonique include 10 microgrammi di etinilestradiolo invece del placebo, per migliorare la soppressione dell'attività follicolare ovarica e ridurre il rischio di ovulazione intermestruale; tuttavia non è noto fino a che punto l'efficacia contraccettiva venga modificata.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha rinunciato all'obbligo di presentare i risultati degli studi su Seasonique in tutte le categorie della popolazione pediatrica in contraccezione (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Etinilestradiolo e levonorgestrel vengono assorbiti con concentrazioni plasmatiche che raggiungono il picco entro 2 ore dalla somministrazione orale. Il levonorgestrel viene completamente assorbito dopo la somministrazione orale (biodisponibilità quasi del 100 %) e non è soggetto a metabolismo di primo passaggio. L'etinilestradiolo viene assorbito dal tratto gastrointestinale ma, a causa del metabolismo di primo passaggio nella mucosa intestinale e nel fegato, la sua biodisponibilità è del 43 % circa.

#### Stato stazionario

Durante l'uso continuativo di Seasonique i livelli sierici di levonorgestrel aumentano di circa 3 volte e quelli di etinilestradiolo di circa 1,6 volte al Giorno 21 rispetto al Giorno 1 di trattamento.

I livelli di esposizione giornaliera a levonorgestrel ed etinilestradiolo al Giorno 21, corrispondente al termine del tipico regime contraccettivo da 3 settimane, e al Giorno 84, al termine di un regime esteso, erano simili, senza alcun ulteriore accumulo di farmaco.

#### Distribuzione

Levonorgestrel ha un alto legame proteico, principalmente con le globuline leganti gli ormoni sessuali (SHBG) e l'albumina sierica. L'etinilestradiolo ha un legame alto (95 % circa), ma non specifico, con l'albumina sierica. L'etinilestradiolo non si lega agli SHBG, ma induce un aumento delle concentrazioni sieriche di SHBG, influenzando la distribuzione relativa di levonorgestrel nelle differenti frazioni proteiche (aumento della frazione legata agli SHBG e riduzione della frazione legata all'albumina).

#### Biotrasformazione

A seguito dell'assorbimento, levonorgestrel viene coniugato in posizione 17 $\beta$ -OH a formare solfato e, in percentuale minore, glucuronide nel plasma.

Il metabolismo di primo passaggio dell'etinilestradiolo implica la formazione di etinil estradiol-3-solfato nella parete intestinale, seguito da 2-idrossilazione di una porzione dell'etinilestradiolo restante non trasformato, ad opera del citocromo epatico P-450 3A4. I vari metaboliti idrossilati sono soggetti a ulteriore metilazione e/o coniugazione.

#### Eliminazione

Il 45 % circa di levonorgestrel e dei suoi metaboliti viene escreto nelle urine e il 32 % circa viene escreto nelle feci, principalmente sotto forma di glucuronide coniugato. L'emivita terminale di eliminazione di levonorgestrel dopo una singola dose di Seasonique era di circa 34 ore.

L'etinilestradiolo viene escreto nelle urine e nelle feci come coniugati glucuronide e solfato, e subisce il ricircolo enteroepatico. L'emivita terminale di eliminazione di etinilestradiolo dopo una singola dose di Seasonique era di circa 18 ore.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**



Negli animali di laboratorio gli effetti del levonorgestrel e dell'etinilestradiolo sono limitati a quelli associati alla loro riconosciuta attività farmacologica. In particolare, gli studi di tossicità riproduttiva hanno rivelato negli animali effetti embriotossici e fetotossici.

Sulla base degli studi di tossicità a dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno i dati non clinici di etinilestradiolo e levonorgestrel non rivelano alcun pericolo specifico per l'essere umano. Si deve tuttavia tenere a mente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di determinati tessuti e tumori ormone-dipendenti.

### Rischio ambientale (VRA)

Studi sul rischio ambientale hanno mostrato che prodotti contenenti etinilestradiolo possono rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico, specialmente per i pesci (vedere paragrafo 6.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Compresse rosa rivestite con film:

##### *Nucleo della compressa:*

lattosio anidro  
ipromellosa  
cellulosa microcristallina  
magnesio stearato

##### *Rivestimento della compressa:*

ipromellosa  
titanio diossido (E171)  
Macrogol 400  
lacca di alluminio AC rosso di allura (E129)  
polisorbato 80,  
lacca di alluminio FCF blu brillante (E133)

#### Compresse bianche rivestite con film:

##### *Nucleo della compressa:*

lattosio anidro  
potassio polacrilin  
cellulosa microcristallina  
magnesio stearato

##### *Rivestimento della compressa:*

Titanio Diossido (E171)  
Polidestrosio FCC  
Ipromellosa  
Triacetin  
Macrogol 8000

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di Validità**

3 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Ciascuna confezione contiene 91 compresse rivestite con film (84 compresse rosa e 7 compresse bianche) in tre blister:

2 x 28 compresse rosa rivestite con film + 1x (28 compresse rosa rivestite con film + 7 compresse bianche rivestite con film).

Tre blister PCV/TE/PVDC // AL sono all'interno di una confezione di cartone, inseriti in un sacchettino di alluminio e in una scatola.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Come altri prodotti contenenti etinilestradiolo, questo medicinale può causare un rischio per l'ambiente acquatico (vedere paragrafo 5.3). Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**Teva Italia S.r.l.**

Piazzale Luigi Cadorna 4,

20123 Milano

Italia

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

042139016 - "150 microgrammi/30 microgrammi+10 microgrammi compresse rivestite con film" 84+7 compresse in blister PVC/TE/PVDC/AL

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

04 Maggio 2015

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**