

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seasonique, 150 mikrogrammi/ 30 mikrogrammi + 10 mikrogrammi, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks roosa õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mikrogrammi levonorgestreeli ja 30 mikrogrammi etüüülöstradioli.

INN. *Levonorgestrelum, ethinylestradiolum*

Üks valge õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mikrogrammi etüüülöstradioli.

INN. *Ethinylestradiolum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga roosa tablett sisaldab 63,02 mg laktoosi ja 0,169 mg alluurpunast (E129).

Iga valge tablett sisaldab 69,20 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Levonorgestreeli/etüüülöstradioli tabletid on roosad ümarad kaksikkumerad tabletid läbimõelduga ligikaudu 5,7 mm, mille ühele küljele on pressitud „172“ ja teisele küljele „T“.

Etüüülöstradioli tabletid on valged ümarad kaksikkumerad tabletid läbimõelduga ligikaudu 5,7 mm, mille ühele küljele on pressitud „173“ ja teisele küljele „T“.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1. Näidustused

Raseduse vältimine.

Seasonique'i väljakirjutamisel tuleb võtta arvesse naisel käesoleval hetkel esinevaid individuaalseid riskifaktoreid, eriti venoosse trombemboolia (VTE) riskifaktoreid ning VTE riski selle ravimiga, võrreldes teiste kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega (KHK) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### 4.2. Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Seasonique on pikendatud režiimiga suukaudne kontratseptiiv, mille puhul võetakse tablette 91 päeva järjest. Iga järgmist 91 päeva pakki alustatakse järgmisel päeval pärast eelmise paki viimase tableti võtmist.

Seasonique'i pakk sisaldab 84 kombineeritud tabletti, millest igaüks sisaldab 150 mikrogrammi levonorgestreeli ja 30 mikrogrammi etüüülöstradioli, ning 7 tabletti, millest igaüks sisaldab 10 mikrogrammi etüüülöstradioli.

#### *Kuidas Seasonique'i kasutada*

Tablette tuleb võtta järjest 91 päeva. Üks tablett tuleb võtta suukaudselt iga päev samal ajal blisterpakendil näidatud järjekorras.

Üks roosa, levonorgestreeli ja etüüülöstradioli sisaldav tablett tuleb võtta ööpäevas 84 päeva järjest ja seejärel üks valge etüüülöstradioli sisaldav tablett 7 päeva järjest, mille jooksul esineb tavaliselt ärajätuveritsus.

#### *Kuidas alustada Seasonique'i kasutamist*

Tablette tuleb võtta iga päev ligikaudu samal kellaajal (vähese vedelikuga, kui vaja) blisterpakendil näidatud järjekorras. Üks tablett tuleb võtta ööpäevas 91 päeva järjest. Üks roosa tablett tuleb võtta ööpäevas 84 päeva järjest ja seejärel üks valge tablett 7 päeva järjest. 7 päeva jooksul, mil võetakse valgeid tablette, peaks esinema kavandatud ärajätuveritsus.

Iga järgnevat 91-päevast tsüklit alustatakse ilma katkestuseta samal nädalapäeval, millal patsient võttis esimese Seasonique'i annuse, järgides sama režiimi.

- Kui varem (eelneva kuu jooksul) ei ole hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutatud

Tablettide võtmist tuleb alustada menstruaaltsükli 1 päeval (st menstruaalvere erituse esimesel päeval). Naised võivad alustada Seasonique'i kasutamist hiljem (st menstruaaltsükli 2...5 päeval), kuid sellisel juhul tuleb neile soovitada kasutada lisaks barjäärimeetodit tablettide võtmise esimesel 7 päeval.

- Üleminek mõnelt muult kombineeritud hormonaalselt kontratseptiivilt (kombineeritud suukaudne kontratseptiiv (KSK), vaginaalrõngas või transdermaalne plaaster)

Naine peaks alustama Seasonique'i võtmist järgmisel päeval pärast eelnevalt kasutatud KHK viimase aktiivse tableti (viimane toimeainet sisaldav tablett) võtmist. Kui varem on kasutatud vaginaalrõngast või transdermaalset plaastrit, siis peab naine alustama Seasonique'i võtmist selle eemaldamise päeval, aga kõige hiljem päeval, kui oleks tulnud paigaldada uus vaginaalrõngas või transdermaalne plaaster.

- Üleminek ainult progestageeni sisaldavalt meetodilt (ainult progestageeni sisaldavad pillid, süstimine, implantaat) või progestageeni vabastavalt intrauteriinselt süsteemilt (IUS)

Naine võib ainult progestageeni sisaldavate pillidelt üle minna ükskõik millisel päeval (implantaadilt või IUS-ilt nende eemaldamise päeval; süstimise korral päeval, millal oleks pidanud toimuma järgmine süstimine), kuid kõigil neil juhtudel tuleb talle soovitada kasutada lisaks barjäärimeetodit tablettide võtmise esimesel 7 päeval.

- Pärast raseduse esimesel trimestril tehtud aborti

Naine võib alustada kohe. Täiendavaid kontratseptiivseid meetodeid ei ole vaja kasutada.

- Pärast sünnitust või teisel trimestril tehtud aborti

Naistel soovitatakse alustada tablettide võtmist 21...28. päeval pärast sünnitust või teise trimestri aborti. Kui tablette hakatakse võtma hiljem, tuleb naisele soovitada kasutada lisaks barjäärimeetodit esimesel 7 päeval. Kui seksuaalvahekord on juba toimunud, tuleb enne KHK kasutamise tegelikku algust välistada rasedus või naine peab ootama ära esimese menstruatsiooni.

Sünnitusjärgsel perioodil tuleb arvesse võtta suurenenud VTE riski (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Imetavate naiste kohta vt lõik 4.6.

#### *Juhised võtmata jäänud tablettide korral*

Rasestumisvastane usaldusväärsus võib väheneda, kui unustatakse võtta roosasid tablette, eriti kui unustatakse võtta blisterpakendi esimesi tablette.

Kui ühe roosa tableti võtmise unustamine avastati 12 tunni jooksul tavalisest võtmise ajast, tuleb unustatud tablett võtta kohe ja jätkata ravi tavapäraselt, võttes järgmise tableti tavalisel ajal.

Kui ühe või mitme roosa tableti võtmise unustamine avastati üle 12 tunni tavalisest võtmise ajast hiljem, võib kontratseptiivne kaitse väheneda. Vahele jäänud tablettide korral tuleb silmas pidada kahte põhireeglit.

1. Tablettide võtmist ei tohi kunagi katkestada kauemaks kui 7 päevaks.
2. Hüpotalamuse-hüpofüüsi-munasarja telje piisavaks pärssimiseks tuleb tablette võtta pausideta vähemalt 7 päeva.

Seega saab igapäevaseks toimimiseks anda järgmised nõuanded.

#### *Vahele jäänud roosad levonorgestreeli/etüüülöstradioli tabletid*

– 1...7. päeval (1. nädal)

Naine peab võtma viimase vahelejäänud roosa tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti võtmist samaaegselt. Seejärel jätkab ta tablettide võtmist tavalisel ajal. Lisaks tuleb järgmise 7 päeva jooksul kasutada barjäärimeetodit, nt kondoomi. Kui naine oli vahekorras eelneva 7 päeva jooksul, tuleb kaaluda raseduse võimalust. Mida rohkem tablette on vahele jäänud ja mida lähemal need on valgete tablettide faasile, seda suurem on raseduse risk.

– 8...77. päeval (2...11. nädal)

Naine peab võtma viimase vahelejäänud roosa tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti võtmist samaaegselt. Seejärel jätkab ta tablettide võtmist tavalisel ajal. Täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid ei ole vaja kasutada, eeldusel, et naine on võtnud esimesele vahelejäänud tabletile eelneva 7 päeva jooksul tablette korrektselt. Siiski, kui tal on vahele jäänud rohkem kui 1 tablett, tuleb naisele soovitada kasutada 7 päeva jooksul täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

– 78...84. päeval (12. nädal)

Tablettide vähenenud usaldusväärsus on möödapääsmatu eelseisva 7-päevase ainult etüüülöstradioli sisaldava tableti intervalli tõttu. Siiski saab rasestumisvastase kaitse vähenemist ära hoida, kohandades tableti võtmise skeemi. Puudub vajadus kasutada täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid, eeldusel, et naine on võtnud esimesele vahelejäänud tabletile eelneva 7 päeva jooksul kõik tabletid korrektselt. Kui see nii ei ole, peab ta kasutama 7 päeva jooksul täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid ja peab lõpetama roosade kombineeritud tablettide võtmise ja võtma valge, ainult etüüülöstradioli sisaldava tableti, lahutades neist vahelejäänud tabletid, selleks et kutsuda esile ärajätuveritsus. Seejärel saab ta alustada uut Seasonique'i tsüklit.

#### *Vahelejäänud valged etüüülöstradioli tabletid (13. nädal)*

Vahele jäänud tabletid tuleb ära jätta ja jätkata järgmiste tablettide võtmist tavalisel ajal, kuni pakk on tühi. Täiendavaid kontratseptiivseid ettevaatusabinõusid ei ole vaja.

Kui naisel ei ole 13. nädalal (kui ta võtab valgeid etüüülöstradioli tablette) tekkinud ärajätuveritsust, tuleb enne uue 91-päevase tsükli alustamist välistada raseduse võimalus.

### *Juhised seedetrakti häirete korral*

Raskete seedetrakti häirete (nt oksendamine või kõhulahtisus) korral võib imendumine olla ebatäielik, mistõttu tuleb rakendada täiendavaid kontratseptiivseid meetmeid.

Kui oksendamine toimub 3...4 tundi pärast tableti võtmist, peab naine järgima vahele jäänud tablettide korral antud juhiseid.

Kui naine ei soovi muuta oma tavalist tabletivõtmise graafikut, võib ta võtta täiendava(d) roosa(d) tableti(d) viimasest reast (12. nädal).

### *Lapsed*

Seasonique'i efektiivsus ja ohutus fertiilses eas alla 18 aasta vanustel naistel ei ole tõestatud.

Manustamisviis: suukaudne.

### **4.3. Vastunäidustused**

Kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive (KHK-d) ei tohi kasutada järgmiste seisundite esinemisel. Kui mõni neist seisunditest ilmneb esmakordselt KHK kasutamise ajal, tuleb ravimi kasutamine otsekohe lõpetada.

- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk
  - Venosne trombemboolia – käesolev (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).
  - Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus venosse trombemboolia tekkeks, nt aktiveeritud C-valgu (APC) resistentsus (sh V faktori Leideni mutatsioon), antitrombiin-III vaegus, C-valgu vaegus, S-valgu vaegus.
  - Suurem kirurgiline protseduur koos pikaajalise liikumatusega (vt lõik 4.4).
  - Mitme riskifaktori esinemisest tingitud venosse trombemboolia kõrge risk (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk
  - Arteriaalne trombemboolia – käesolev või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või selle eelne seisund (nt stenokardia).
  - Tserebrovaskulaarne haigus – insult praegu või anamneesis või selle eelne seisund (nt mööduv isheemiline atakk).
  - Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, nt hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardioliipiinivastased antikehad, luupusantikoagulant).
  - Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
  - Kõrge risk arteriaalse trombemboolia tekkeks mitme riskifaktori esinemise tõttu (vt lõik 4.4) või kui esineb üks tõsine riskifaktor näiteks:
    - vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
    - raske hüpertensioon;
    - raske düslipoproteineemia.
- Pankreatiit või selle esinemine anamneesis, kui see on seotud raske hüpertriglütserideemiaga.
- Raske maksahaigus või selle esinemine anamneesis, kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Maksakasvaja (hea- või pahaloomuline) või selle esinemine anamneesis.
- Teadaolev või kahtlustatav suguhormoonidest sõltuv (nt suguelundite või rinnanäärmete) pahaloomuline kasvaja.
- Diagnoosimata vaginaalne vereeritus.
- Seoses taimse ravimi naistepuna ürdiga (*Hypericum perforatum*).
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Seasonique'i samaaegne kasutamine ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri, dasabuviiri, glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri sisaldavate ravimpreparaatidega on vastunäidustatud (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### 4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Hoiatused

Mis tahes allpool nimetatud seisundi või riskifaktori esinemisel tuleb Seasonique'i sobivust arutada koos naisega.

Naisele tuleb öelda, et nimetatud seisundite või riskifaktorite ägenemisel või esmakordsel ilmnemisel tuleb pöörduda oma arsti poole, et teha kindlaks, kas Seasonique'i kasutamine tuleb katkestada.

##### Vereringehäired

###### **Venoosse trombemboolia (VTE) risk**

Mis tahes kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi (KHK) kasutamine suurendab venoosse trombemboolia (VTE) tekkeriski võrreldes mittekasutamisega. **Levonorgestreeli, norgestimaati või noretisterooni sisaldavad ravimid on madalaima VTE tekkeriskiga. Veel ei ole teada, kui suur on Seasonique'i risk võrreldes teiste levonorgestreeli sisaldavate KHK-dega. Otsus Seasonique'i kasutamise kohta tuleb teha alles pärast naisega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab KHK-de kasutamisega seotud VTE tekkeriski; seda, kuidas tema olemasolevad riskifaktorid seda riski mõjutavad ja et tema VTE tekkerisk on kõige kõrgem esimesel kasutamisaastal. On olemas ka mõned tõendid selle kohta, et VTE risk suureneb ka KHK-de uuesti võtma hakkamisel pärast 4-nädalast või pikemat pausi.**

Naistel, kes ei kasuta KHK-d ja ei ole rasedad, tekib VTE ühe aasta jooksul ligikaudu kahel naisel 10 000-st. Sõltuvalt olemasolevatest riskifaktoritest (vt allpool), võib see risk olla individuaalselt ka palju kõrgem.

Epidemioloogilistes uuringutes naistega, kes kasutasid väikeseannuselisi kombineeritud suukaudseid kontratseptiive (< 50 µg etüüülöstradioli), ilmnes, et VTE tekkis ühe aasta jooksul ligikaudu 6...12 naisel 10 000-st.

Hinnanguliselt tekib 10 000-st naisest, kes kasutavad levonorgestreeli sisaldavat KHK-d ligikaudu kuuel<sup>1</sup> VTE ühe aasta jooksul.

Väikeseannuselisi KHK-sid kasutades on VTE juhtude arv aastas väiksem, kui VTE eeldatav esinemissagedus raseduse ajal või sünnitusjärgsel perioodil.

VTE võib 1...2% juhtudest lõppeda surmaga.

Seasonique'i mõju nende juhtumite esinemissagedusele võrreldes muude levonorgestreeli sisaldavate KHK-dega ei ole teada.

Väga harva on KHK-de kasutajatel teatatud tromboosi esinemisest teistes veresoontes, nt maksa, mesenteeriumi, neeru või silma võrkkesta veenides ja arterites.

Puudub ühtne seisukoht selle kohta, kas need on seotud KHK-de kasutamisega või mitte.

<sup>1</sup> Levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate suhteline risk 10 000 naiseaasta kohta on vahemikus 5...7 võrrelduna näitajaga ligikaudu 2,3...3,6 mittekasutajatel.

##### VTE riskifaktorid

KHK kasutajatel võib venoosse trombemboolia tüsistuste risk märkimisväärselt suureneda naistel, kellel esinevad täiendavad riskifaktorid, eriti, kui neid on mitu (vt tabel).

Seasonique on vastunäidustatud, kui naisel on mitu riskifaktorit, mille tõttu on risk venoosse tromboosi tekkeks kõrge (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada naise VTE koguriskiga. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

**Tabel. VTE riskifaktorid**

<b>Riskifaktor</b>	<b>Märkus</b>
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m <sup>2</sup> )	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline on seda arvestada juhul, kui esineb ka teisi riskifaktoreid.
Pikaajaline liikumatus, suurem kirurgiline protseduur, mis tahes jalgade või vaagnapiirkonna operatsioon, neurokirurgia või ulatuslik trauma	Nendel juhtudel on soovitatav pilli kasutamine katkestada (plaanilise kirurgilise protseduuri korral vähemalt neli nädalat varem) ja mitte taas alustada enne, kui täielikust liikumisvõime taastumisest on möödunud kaks nädalat. Soovimatu raseduse vältimiseks tuleb kasutada muud rasestumisvastast vahendit.  Kui Seasonique'i kasutamist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda tromboosivastast ravi.
Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestusega üle 4 tunni, võib samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid	
Esinemine perekonnas (venoosne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtlusel tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Teised VTE-ga seotud haigusseisundid	Vähkkasvaja, süsteemne erütematoosluupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, krooniline põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.

Puudub üksmeel varikoossete veenide ja pindmise tromboflebiidi võimaliku rolli kohta venoosse tromboosi tekkimisel või progresseerumisel.

Arvestada tuleb trombemboolia tekkeriski suurenemist raseduse ajal ja eriti 6 nädala vältel pärast sünnitust (teavet raseduse ja imetamise kohta vt lõigust 4.6).

#### **VTE sümptomid (süvaveenitromboos ja kopsuemboolia)**

Sümptomite ilmnemisel tuleb soovitada naistele kohest arsti poole pöördumist ning tervishoiutöötajate teavitamist sellest, et ta kasutab KHK-d.

Süvaveenitromboosi sümptomid võivad olla:

- ühepoolne jala ja/või jalalaba paistetus või paistetus piki jalaveeni;
- valu või tundlikkus jalas, mis võib tunda anda ainult seistes või kõndides;
- haige jala kõrgem temperatuur, jalanaha punetus või värvimuutus.

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud ebaselge põhjusega õhupuudus või kiire hingamine;
- äkki tekkinud kõha, millega võib kaasneda verikõha;
- terav valu rindkeres;
- tugev peapööritus või pearinglus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Mõned nendest sümptomitest (nt õhupuudus, kõha) on mittespetsiifilised ja neid võidakse ekslikult tõlgendada tavalisemate või vähemtõsiste haigustena (nt hingamisteede nakkused).

Veresoone sulgusele viitavad teised nähud võivad olla jäseme äkiline valu, paistetus ja kergelt sinine värvus.

Kui veresoone sulgus tekib silmas, võivad sümptomid varieeruda valutust hägustunud nägemisest kuni nägemiskaotuseni. Mõnikord võib nägemiskaotus tekkida peaaegu kohe.

### **Arteriaalse trombemboolia (ATE) risk**

Epidemioloogilised uuringud on seostanud KHK-de kasutamist arteriaalse trombemboolia (müokardiinfarkt) või tserebrovaskulaarse haiguse (nt mööduv isheemiline atakk, insult) suurema tekkeriskiga. Arteriaalne trombemboolia võib lõppeda surmaga.

### **ATE riskifaktorid**

Riskifaktoritega KHK-de kasutajatel suureneb arteriaalse trombemboolia tüsistuste või tserebrovaskulaarse haiguse risk veelgi (vt tabel). Seasonique on vastunäidustatud, kui naisel on üks tõsine või mitu ATE riskifaktorit, mille tõttu on tal kõrge risk arteriaalse tromboosi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem, kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada ATE koguriski naisele. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

**Tabel. ATE riskifaktorid**

<b>Riskifaktor</b>	<b>Märkus</b>
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.
Suitsetamine	Naistel tuleb soovitada mitte suitsetada, kui nad soovivad kasutada KHK-d. Üle 35-aastastel naistel, kes jätkavad suitsetamist, tuleb tungivalt soovitada kasutada mõnda teist rasestumisvastast meetodit.
Hüpertensioon	
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m <sup>2</sup> )	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid.
Esinemine perekonnas (arteriaalne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtluse korral tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Migreen	Migreeni esinemissageduse või raskusastme suurenemine (mis võib olla tserebrovaskulaarse häire varajaseks sümptomiks) KHK kasutamise ajal võib olla ravimi kasutamise kohese katkestamise põhjuseks.
Teised vaskulaarsete häiretega seotud haigusseisundid	Suhkurtõbi, hüperhomotsüsteineemia, südameklapi kahjustus ja kodade virvendus, düslipoproteineemia ja süsteemne erütematoosluupus.

### **ATE sümptomid**

Sümptomite ilmnemisel tuleb naistele soovitada kohest arsti poole pöördumist ning tervishoiutöötajate teavitamist sellest, et ta kasutab KHK-d.

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud tuimus või nõrkus näos, käsivarres või jalas, eriti ühel kehapoolel;
- äkki tekkinud kõndimise raskus, pearinglus, tasakaalu- või koordineerimisvõimehäired;
- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmisraskus;
- äkki tekkinud nägemishäire ühes või mõlemas silmas;
- äkki tekkinud tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;
- teadvusekaotus või minestamine krampidega või ilma.

Ajutised sümptomid viitavad mööduvale isheemilisele atakile (*transient ischaemic attack*, TIA).

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

- valu, ebamugavustunne, survetunne, raskustunne, pigistus- või täistunne rinnas, käsivarres või rinnaku all;
- ebamugavustunne, mis kiirgub selga, lõuga, kõripiirkonda, käsivarde, kõhtu;

- täistunne, seedehäired või lämbumistunne;
- higistamine, iiveldus, oksendamine või pearinglus;
- äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

## **Kasvajad**

Mõnedes epidemioloogilistes uuringutes on teatatud emakakaelavähi tekkeriski suurenemisest KHK pikaajalistel kasutajatel (> 5 aastat), aga jätkuvalt ollakse eriarvamustel, millisel määral on see leid seotud seksuaalkäitumise häiriva toime ja muude teguritega, nagu inimese papilloomiviirus (HPV).

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüsis täheldati, et KHK-sid kasutavatel naistel esineb rinnanäärmevähi diagnoosimise veidi suurenenud suhteline risk (RR = 1,24). Suurenenud risk kaob järk-järgult 10 aasta jooksul pärast KHK-de kasutamise lõpetamist. Kuna rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastastel naistel harva, siis on rinnanäärmevähi lisadiagnooside arv praegu või hiljuti KHK-d kasutanute seas väike, võrreldes rinnanäärmevähi üldise riskiga. Need uuringud ei tõesta põhjuslikku seost. Täheldatud riski suurenemise muster võib olla tingitud rinnanäärmevähi varasemast diagnoosimisest KHK kasutajatel, KHK-de bioloogilistest toimetest või mõlema kombinatsioonist. KHK-sid kunagi kasutanutel kaldub rinnanäärmevähk olema avastamise hetkel kliiniliselt vähem arenenud kui KHK-sid mitte kasutanud naistel.

KHK-de kasutajatel on harvadel juhtudel teatatud healoomulistest maksakasvajatest ning veelgi harvem pahaloomulistest maksakasvajatest. Üksikjuhtudel on need kasvajad põhjustanud eluohtlikke kõhuõõnesiseid verejookse. Seetõttu tuleb KHK-sid kasutavatel naistel tugevate ülakõhuvalude, maksa suurenemise või kõhuõõnesise verejooksu nähtude ilmnemisel diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada võimaliku maksakasvajaga.

Suuremaannuseliste KHK-de (50 mikrogrammi etinüülöstradioli) kasutamisel väheneb endomeetriumi- ja munasarjavähi risk. Tuleb välja selgitada, kas see kehtib ka väiksemaannuseliste KHK-de kohta.

## **Muud seisundid**

Naistel, kellel on endal või perekonnaanamneesis hüpertriglütserideemia, võib KHK-de kasutamine suurendada pankreatiidi riski.

Kuigi paljudel KHK-sid kasutavatel naistel on teatatud vererõhu vähesest tõusust, esineb kliinilise tähtsusega vererõhu tõusu harva. KHK kasutamise kohene lõpetamine on õigustatud vaid nendel harvadel juhtudel. Kui KHK kasutamise ajal varasema hüpertensiooniga patsiendil ei allu püsivalt kõrged vererõhunäitajad või oluline vererõhu tõus piisavalt hüpertensioonivastasele ravile, tuleb KHK kasutamine lõpetada. Kui hüpertensioonivastase raviga on võimalik saavutada normotensiivsed väärtused, võib alustada uuesti KHK kasutamist, kui seda peetakse kohaseks.

Järgmiste seisundite esinemisest või halvenemisest on teatatud nii raseduse ajal kui ka KHK kasutamisel, kuid seos KHK kasutamisega ei ole tõestatud: kolestaasist tingitud kollatõbi ja/või sügelus, sapikivid, porfüüria, süsteemne erütematoosne luupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, Sydenhami korea, gestatsioonih herpes ja otoskleroosist tingitud kuulmislangus.

Eksogeensed östrogeenid võivad esile kutsuda või süvendada päriliku ja omandatud angioödeemi sümptomeid.

Ägedad või kroonilised maksafunktsiooni häired võivad tuua kaasa vajaduse katkestada KHK kasutamine kuni maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni. Raseduse või suguhormoonide eelmise kasutamise ajal esinenud kolestaatilise kollatõve ja/või kolestaasist tingitud sügeluse kordumisel tuleb KHK-de kasutamine lõpetada.



Kuigi KHK-d võivad omada toimet perifeersele insuliiniresistentsusele ja glükoositaluvusele, puuduvad tõendid raviskeemi muutmise vajaduse kohta väikese östrogeeniannusega (alla 0,05 mg etüüülöstradioli) KHK-sid kasutataval diabeetikutel. Siiski tuleb KHK-de kasutamise ajal diabeedi diagnoosiga naise tähelepanelikult jälgida, eriti KHK-de kasutamise algfaasis.

KHK kasutamise ajal on teatatud endogeense depressiooni, epilepsia, Crohni tõve ja haavandilise koliidi süvenemisest.

Aeg-ajalt võib esineda kloasme, eriti naistel, kellel on anamneesis rasedusaegne kloasm. Naistel, kellel on kalduvus kloasmi tekkeks, tuleb KHK-de võtmise ajal vältida päikese käes viibimist ja ultraviolettkiirgust.

Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite teadaolevad kõrvaltoimed on meeleolulangus ja depressioon (vt lõik 4.8). Depressioon võib olla raske ning see on suitsiidikäitumise ja suitsiidi teadaolev riskitegur. Meeleolumuutuste ja depressioonisümptomite tekkimisel, sealhulgas kohe pärast ravi alustamist, tuleb naistel soovitada pöörduda oma arsti poole.

### **Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon**

Enne Seasonique'i alustamist või taasalustamist tuleb naiselt võtta täielik meditsiiniline anamnees (sh perekonna anamnees) ja välistada rasedus. Tuleb mõõta vererõhku ja teostada füüsiline läbivaatus lähtudes vastunäidustustest (vt lõik 4.3) ja hoiatustest (vt lõik 4.4). Oluline on juhtida naise tähelepanu venoosse ja arteriaalse tromboosiga seotud teabele, sh Seasonique'i riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomitele, teadaolevatele riskifaktoritele ja sellele, mida teha tromboosikahtluse korral.

Naisele tuleb rõhutada ravimi pakendi infolehe tähelepaneliku lugemise vajadust ja seal antud soovitude järgimist. Uuringute sagedus ja olemus peavad põhinema kehtivatel ravijuhistel ning neid tuleb kohandada igale naisele eraldi.

Naistele tuleb selgitada, et hormonaalsed rasestumisvastased vahendid ei kaitse HIV-nakkuste (AIDS) ega teiste sugulisel teel levivate haiguste eest.

### **Efektiivsuse vähenemine**

KHK-de efektiivsus võib väheneda näiteks toimeainega tablettide võtmata jätmisel (vt lõik 4.2), seedetrakti häirete korral (vt lõik 4.2) või samaaegsel kasutamisel koos muude ravimitega (vt lõik 4.5).

### **Tsükli kontrolli vähenemine**

Kõigi KHK-de kasutamisel võib esineda ebaregulaarset vereeritust (määrimine või läbimurdeveritsus), eriti kasutamise esimesel 3 kuul. Igasugust ebaregulaarset vereeritust tuleb hinnata siis, kui vereeritus püsib.

Seasonique'i kliinilistes uuringutes püsisid kavandatud vereeritus (äräjätuveritsus) ja/või määrimine aja jooksul küllaltki konstantsena, keskmiselt 3 päeva vereeritust ja/või määrimist iga 91-päevase tsükli kohta. Kavandamata vereeritus ja kavandamata määrimine vähenesid järjestikuste 91-päevaste tsüklite jooksul.

Kui ilmneb kavandamata määrimine või vereeritus, tuleb naist juhendada jätkama sama raviskeemi. Kui vereeritus on püsiv või pikaajaline, tuleb naisele soovitada konsulteerida oma arstiga.

### **ALAT-i aktiivsuse tõus**

Kliinilistes uuringutes täheldati ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega (koos ribaviiriniga või ilma) C-hepatiidi viirusinfektsioonide ravi saavatel patsientidel enam kui 5-kordselt normi ülemist piiri (*upper limit of normal*, ULN) ületavat transaminaaside

(ALAT) aktiivsust märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etinüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nagu kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (KHK-d). ALAT-i aktiivsuse tõusu on täheldatud ka glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri sisaldavate C-hepatiidi viirusinfektsiooni ravimite kasutamisel (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Seasonique'i tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi defitsiidi või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Seasonique'i roosad tabletid sisaldavad asovärvainet alluurpunane (E129), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

#### **4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Võimalike koostoimete tuvastamiseks tuleb lugeda samaaegselt kasutatavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid.

##### Teiste ravimite toime Seasonique'ile

Suukaudsete kontratseptiivide ja muude ravimite koostoime tagajärjel võib tekkida läbimurdeveritsus ja/või rasestumisvastase toime kadumine. Kirjanduses on teatatud järgmistest koostoimetest.

##### Maksa metabolism

Koostoimeid võib esineda maksaensüüme indutseerivate ravimitega, mille tulemuseks võib olla suguhormoonide kliirensi suurenemine (nt fenütoiin, barbituraadid, primidoon, karbamasepiin, rifampitsiin, bosentaan, vemurafeniib ja HIV-i ravimid (nt ritonaviir, nevirapiin) ja tõenäoliselt ka okskarbasepiin, topiramaat, felbamaat, griseofulviin ja taimset ravimit naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavad preparaadid). Maksimaalne ensüümi induktsioon esineb üldjuhul ligikaudu 10 päeva jooksul, kuid võib seejärel püsida vähemalt 4 nädalat pärast ravimi kasutamise lõpetamist.

##### Juhised

Naised, kes kasutavad lühiajaliselt mõnda eespool nimetatud ravimiklassi kuuluvat ravimit või üksikut toimeainet (maksaensüüme indutseeriv ravim), va rifampitsiin, peavad kasutama ajutiselt lisaks KHK-le ka barjäärimeetodit, st samaaegse ravimi manustamise ajal ja 7 päeva pärast nende ärajätmist.

Rifampitsiini kasutavad naised peavad lisaks KHK-le kasutama barjäärimeetodit rifampitsiini kasutamise ajal ja 28 päeva pärast selle lõpetamist.

Naistel, kes saavad pikaajalist ravi maksa ensüüme indutseerivate toimeainetega, on soovitatav kasutada mõnda teist usaldusväärset mittehormonaalset kontratseptiivset meetodit.

##### Seasonique'i toime teistele ravimitele

On leidnud kinnitust, et KHK ja lamotrigiini samaaegne kasutamine vähendab lamotrigiini kontsentratsiooni ligikaudu 50% võrra. Koostoime võib tekkida östrogeenikomponendi tõttu, kuna seda ei esine eraldi ainult progestageenide võtmisel. Patsiendil, kes on juba saanud lamotrigiini ravi, võib olla vajalik hoolikas kliiniline jälgimine ja võimalik annuse kohandamine alguses ning kontratseptiivi kasutamise lõpetamine. Vastupidi, suukaudse kontratseptsiooni alustamist lamotrigiini titreerimise ajal tuleb vältida.

##### Farmakodünaamilised koostoimed

Samaaegne kasutamine koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri, koos ribaviriiniga või ilma, glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri sisaldavate ravimitega võib suurendada ALAT aktiivsuse suurenemise riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Seetõttu peavad Seasonique'i kasutajad enne nende ravimite kasutamise alustamist minema üle mõnele teisele rasestumisvastasele meetodile (nt ainult progesterooni sisaldav kontratseptiiv või mittehormonaalne meetod). Seasonique'i kasutamist võib taas alustada, kui nende ravimite kasutamisest on möödunud kaks nädalat.

##### Laboratoorsed analüüsid

KHK-de kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüsides tulemusi, sh maksa, kilpnäärme, neerupealiste ja neerufunktsiooni biokeemilisi parameetreid, (transport)valkude plasmaväärtust, nt kortikosteroide siduv globuliin ja lipiidide/lipoproteiinide fraktsioonid, süsivesikute metabolismi ning koagulatsiooni ja fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad üldiselt laboratoorsete normväärtuste piiridesse.

Kilpnäärmehormooni asendusravi saavad naised võivad vajada kilpnäärmehormooni suurendatud annust, sest KHK-de kasutamisel suurenevad türoksiini siduva globuliini seerumikontsentratsioonid.

#### **4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Seasonique ei ole raseduse ajal näidustatud.

Kui naine rasestub Seasonique'i kasutamise ajal, tuleb ravi kohe lõpetada. Ulatuslikud epidemioloogilised uuringud ei ole näidanud ei sünnidefektide tekkeriski suurenemist lastel, kelle emad kasutasid enne rasedust KHK-sid, ega teratogeenset toimet, kui KHK-sid manustati tahtmatult raseduse ajal.

Loomkatsetel on näidanud kõrvaltoimeid tiinuse ja imetamise ajal (vt lõik 5.3). Nende loomkatsete andmete põhjal ei saa välistada kõrvaltoimeid, mis tekivad toimeainete hormonaalse toime tõttu. Siiski ei andnud üldine kogemus KHK-de kasutamisest raseduse ajal tõendeid tegelike kõrvaltoimete esinemise kohta inimesel.

Sünnitusjärgsel perioodil tuleb arvesse võtta suurenenud VTE riski, kui taas alustatakse Seasonique'i kasutamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

##### Imetamine

KHK-d võivad mõjutada imetamist, sest need võivad vähendada rinnapiima hulka ja muuta selle koostist. Seetõttu ei soovitata üldiselt KHK-sid kasutada enne, kui imetav ema on lapse täielikult rinnapiimast võõrutanud. KHK kasutamise ajal võivad väikesed kogused kontratseptiivseid steroide ja/või nende metaboliite erituda rinnapiima. Need kogused võivad omada toimet lapsele.

##### Fertiilsus

Seasonique on näidustatud raseduse vältimiseks.

#### **4.7. Toime reaktsioonikiirusele**

Toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud. KHK-de kasutajatel ei ole täheldatud mingit toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

#### **4.8. Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Keskne kliiniline uuring, mis hindas Seasonique'i ohutust ja efektiivsust, oli 12-kuuline randomiseeritud mitmekeskuseline avatud uuring, milles osalesid naised vanuses 18...40, kellest 1006 võtsid vähemalt ühe annuse Seasonique'i.

Kõige sagedamini teatatud, raviga seotud kõrvaltoimed olid ebakorrapärane ja/või tugev emaka vereeritus, kehakaalu suurenemine ja akne.

Seasonique'i turuletulekujärgse kogemuse käigus täheldatud täiendavate kõrvaltoimete esinemissagedus on märgitud kui teadmata.

##### Kõrvaltoimete loetelu

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: Väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>			Seeninfektsioon, fungaalne vaginosis, bakteriaalne vaginiit, põieinfektsioon, gastroenteriit, sinusiit, farüngiit, vaginaalne kandidiaas, vaginaalne infektsioon, vaginiit		
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)</i>			Fibrotsüstiline rinnahaigus, emakamüoomid, emakamüoomide suurenemine		
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			Aneemia		
<i>Immuunsüsteemi häired</i>					Ülitundlikkusreaktsioon
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>			Söögiisu suurenemine, anoreksia, söögiisu vähenemine, diabeet, insuliiniresistentsus		
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		Meeleolu muutused, libiido vähenemine, depressioon	Ärritus, ärevus, depressiooni süvenemine, depressiivne meeleolu, emotsionaalne stress, insomnia, ebanormaalne orgasm, paranoia		
<i>Närvisüsteemi häired</i>		Peavalu <sup>1</sup> , migreen <sup>2</sup>	Pearinglus, hüpersteesia, hüpesteesia		Teadvuse kadu
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>			Peapööritus		
<i>Südame häired</i>			Palpitatsioonid, tahhükardia		
<i>Vaskulaarsed häired</i>			Kuumahood, hüpertensioon, hüpertensiooni süvenemine, ortostaatiline hüpotensioon	Arteriaalne trombemboolia (ATE), venoosne trombemboolia (VTE)	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>			Ninakinnisus	Kopsuarteri trombemboolia, kopsuarteri tromboos	
<i>Seedetrakti häired</i>		Iiveldus <sup>3</sup> , kõhuvalu <sup>4</sup>	Oksendamine, düspepsia, kõhulahtisus, kõhukinnisus		
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			Koletsüstiit, kolelitiis		
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Akne <sup>5</sup>	Lööve, ebanormaalne karvakasv, juuste ebanormaalne tekstuur, hüpohüpoos,		Alopeetsia

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
			küünekahjustus, öine higistamine, fotosensibilisatsioon, naha hüperpigmentatsioon		
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>			Perifeersed tursed, seljavalu, lihasespasmid, artralgia, liigesejäikus, müalgia, kaelavalu		Valu jäsemetes
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Metrorraagia	Menorraagia, rindade hellus, düsmenorröa	Vulvovaginaalne kuivus, emakaspasmid, rinnavalu, ebakorrapärane menstruatsioon, rindade kongestsioon, rindade suurenemine, düspareunia, suguuhtejärgne verejooks, tupevoolus, eritis rindadest, genitaalide sügelus, lööve genitaalidel, vaagnavalu, polütsüstilised munasarjad, vulva haigused, vulvovaginaalne düskomfort		
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>			Väsimus, ödeem <sup>6</sup> , valu, valu rindkeres, kuumatunne, gripisarnane haigus, halb enesetunne, püreksia		
<i>Uuringud</i>		Kehakaalu tõus	Vererõhu tõus, vere lipiididesisalduse tõus, kehakaalu langus		

<sup>1</sup> sh süvenev peavalu ja pingepeavalu

<sup>2</sup> sh süvenev migreen ja auraga migreen

<sup>3</sup> sh süvenev iiveldus

<sup>4</sup> sh pingetunne kõhus, ülakõhuvalu ja alakõhuvalu

<sup>5</sup> sh süvenev akne

<sup>6</sup> sh perifeerne ödeem

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

KHK-sid kasutavatel naistel on täheldatud suuremat riski arteriaalsete ja venoosete trombootiliste ja trombembooliliste seisundite, sh müokardiinfarkti, insuldi, mööduva isheemilise ataki, venoosse tromboosi ja kopsuemboolia tekkeks. Neid seisundeid on põhjalikumalt kirjeldatud lõigus 4.4.

KHK-id kasutavatel naistel on teatatud järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, mida on käsitletud lõigus 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“:

- venoossed trombemboolilised häired;
- arteriaalsed trombemboolilised häired;
- hüpertensioon;
- maksakasvajad;
- depressioon;
- selliste seisundite esinemine või halvenemine, mille seos KHK kasutamisega ei ole tõestatud: Crohni tõbi, haavandiline koliit, epilepsia, migreen, emakamüoom, porfüüria, süsteemne erütematoosne luupus, gestatsioonih herpes, Sydenhami korea, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kolestaatilise kollatõbi;

- kloasm;
- ägedad või kroonilised maksafunktsiooni häired võivad tuua kaasa vajaduse katkestada KHK kasutamine kuni maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni;
- eksogeensed östrogeenid võivad esile kutsuda või süvendada päriliku ja omandatud angioödeemi sümptomeid.

KHK kasutajate hulgas on rinnanäärmevähi diagnoosi sagedus veidi suurenenud. Kuna rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastastel naistel harva, siis on lisadiagnooside arv väike, võrreldes rinnanäärmevähi üldise riskiga. Põhjuslik seos KHK kasutamisega on teadmata. Lisateabe saamiseks vt lõigud 4.3 ja 4.4.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9. Üleannustamine**

Puuduvad teated tõsistest kõrvaltoimetest suukaudsete kontratseptiivide üleannustamise tagajärjel. Üldise kogemuse kohaselt võivad kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide üleannustamisel ilmned järgmised võimalikud sümptomid: iiveldus, oksendamine ja, noortel tüdrukutel, vähene vaginaalne vereeritus. Antidoote ei ole ja ravi on sümptomaatiline.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1. Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, hormonaalsed kontratseptiivid süsteemseks kasutamiseks, gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid  
ATC-kood: G03AA07

Üldine Pearl indeks (vanuses 18...35 aastat): 0,76 (ülemine kahepoolne 95% usalduspiir 1,76)

Pearli indeks meetodi vea korral (vanuses 18...35 aastat): 0,26 (ülemine kahepoolne 95% usalduspiir 0,80)

Üldine Pearl indeks (vanuses 18...40 aastat): 0,67 (ülemine kahepoolne 95% usalduspiir 1,56)

KHK-de kontratseptiivne toime põhineb erinevate tegurite koostoimel. Kõige tähtsamateks peetakse ovulatsiooni pärssimist ja muutusi emakakaelas.

Seasonique on 91-päevase pikendatud režiimiga suukaudne kontratseptiiv, mis vähendab kavandatud ärajätuveritsusi nelja episoodini aastas. Lisaks, munasarjade follikulogeneesi pärssimise tõhustamiseks ja läbimurdeovulatsiooni riski vähendamiseks, sisaldab Seasonique'i pikendatud režiim viimasel 7 päeval (85...91. päev) platseebo asemel 10 mikrogrammi etüüülöstradioli, kuid ei ole teada, millises ulatuses muutub kontratseptiivne efektiivsus.

#### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Seasonique'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kontratseptsioonis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

### **5.2. Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Etüüülöstradiool ja levonorgestreel imenduvad maksimaalsete plasmakontsentratsioonideni 2 tunni jooksul pärast suukaudset manustamist. Levonorgestreel imendub pärast suukaudset manustamist täielikult (biosaadavus on peaaegu 100%) ja ei metaboliseeru esmasel maksapassaažil.

Etinüülöstradiool imendub seedetraktist, kuid esmasel maksapassaažil soolestiku limaskestas ja maksas metaboliseerumise tagajärjel on selle biosaadavus ligikaudu 43%.

#### Tasakaaluseisund

Seasonique'i pideval kasutamisel suureneb levonorgestreeli kontsentratsioon seerumis ligikaudu 3 korda ja etinüülöstradioli kontsentratsioon ligikaudu 1,6 korda ravi 21. päevaks võrreldes 1. päevaga.

Levonorgestreeli ja etinüülöstradioli ööpäevane annus 21. päeval, mis vastab tüüpilise 3-nädalase kontratseptsiooni raviskeemi lõpule, ja pikendatud raviskeemi lõpus 84. päeval olid sarnased ilma ravimi täiendava akumulatsioonimiseta.

#### Jaotumine

Levonorgestreel seondub ulatuslikult plasmavalkudega, peamiselt suguhormoone siduva globuliini (*sex hormone binding globulin*, SHBG) ja seerumi albumiinidega. Etinüülöstradiool seondub ulatuslikult (ligikaudu 95% ulatuses), kuid mittespetsiifiliselt, seerumi albumiinidega. Etinüülöstradiool ei seonu SHBG-ga, kuid indutseerib SHBG kontsentratsioonide suurenemist seerumis, mõjutades levonorgestreeli suhtelist jaotumist erinevate proteiinide fraktsioonide vahel (suurenemine SHBG-ga seonduvas fraktsioonis ja vähenemine albumiinidega seonduvas fraktsioonis).

#### Biotransformatsioon

Pärast imendumist konjugeerub levonorgestreel 17beeta-OH positsioonil ning moodustab plasmatsulfaadi ja vähemal määral glükuroniidi konjugaate.

Etinüülöstradioli esmane maksapassaaž hõlmab etinüülöstradiool-3-sulfaadi formeerumist sooleseinas, millele järgneb osa järelejäänud transformeerumata etinüülöstradioli 2-hüdrosülatsioon maksa tsütokroom P450 3A4 vahendusel. Erinevaid hüdroksüleeritud metaboliite metüleeritakse ja/või konjugeeritakse edasi.

#### Eritumine

Ligikaudu 45% levonorgestreelist ja selle metaboliitidest erituvad uriiniga ning ligikaudu 32% väljaheitega, peamiselt glükuroniidi konjugaatidena. Levonorgestreeli eritumise lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 34 tundi pärast Seasonique'i üksikannuse manustamist.

Etinüülöstradiool eritub uriiniga ja väljaheitega glükuroniidide ja sulfaatide konjugaatidena ning läbib enterohepaatilise tsirkulatsiooni. Etinüülöstradioli eritumise lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 18 tundi pärast Seasonique'i üksikannuse manustamist.

### **5.3. Prekliinilised ohutusandmed**

Laboriloomadel piirdus levonorgestreeli ja etinüülöstradioli toime sellega, mida seostatakse üldtuntud farmakoloogilise toimega. Eelkõige ilmnes reproduktsioonitoksilisuse uuringutes embrüotoksiline ja fetotoksiline toime loomadele.

Etinüülöstradioli ja levonorgestreeli korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Siiski tuleb meeles pidada, et suguhormoonid võivad soodustada teatud hormoonsõltuvate kudede ja kasvajate kasvu.

#### Keskkonnamis riski hindamine

Keskkonnamis riski hindamise uuringud on näidanud, et etinüülöstradioli sisaldavad ühendid ohustavad veekeskkonda, eriti kalu (vt lõik 6.6).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1. Abiainete loetelu**

### Roosad õhukese polümeerikattega tabletid

#### *Tableti sisu:*

laktoos  
hüpromelloos  
mikrokristalliline tselluloos  
magneesiumstearaat

#### *Tableti kate:*

hüpromelloos  
titaandioksiid (E171)  
makrogool 400  
alluurpunane (E129)  
polüsorbaat 80  
briljantsinine (E133)

### Valged õhukese polümeerikattega tabletid

#### *Tableti sisu:*

laktoos  
kaaliumpolakriliin  
mikrokristalliline tselluloos  
magneesiumstearaat

#### *Tableti kate:*

titaandioksiid (E171)  
polüdekstroos FCC  
hüpromelloos  
triatsetiin  
makrogool 8000

## **6.2. Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3. Kõlblikkusaeg**

3 aastat

## **6.4. Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

## **6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu**

Üks pakk sisaldab 91 õhukese polümeerikattega tabletti (84 roosat tabletti ja 7 valget tabletti) kolmes blistris:

2 x 28 roosat õhukese polümeerikattega tabletti + 1 x (28 roosat õhukese polümeerikattega tabletti + 7 valget õhukese polümeerikattega tabletti)

Kolm PVC/TE/PVDC/alumiiniumblistrit asuvad pappvoldikus, mis on fooliumist ravimkotikeses ja karbis.

Valged tabletid asuvad kolmanda blistri viiendas (viimases) reas. Ainult kolmas blister sisaldab viit rida tablette ja on riskülikukujuline.

## **6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Nagu kõik etüüülöstradiooli sisaldavad tooted, võib see toode ohustada veekeskkonda (vt võik 5.3). Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.



**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
Dolni Měcholupy  
102 37 Praha 10  
Tšehhi

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

894715

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.11.2015  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.12.2019

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

detsember 2020