

SEASONIQUE®

(levonorgestrel + etinilestradiol + etinilestradiol)

Teva Farmacêutica Ltda.
Comprimido Revestido
0,15 mg + 0,03 mg + 0,01 mg



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos

84 comprimidos rosa: Cada comprimido rosa contém 0,15 mg de levonorgestrel e 0,03 mg de etinilestradiol.

7 comprimidos brancos: Cada comprimido branco contém 0,01 mg de etinilestradiol.

A apresentação da embalagem contém 3 cartelas no total – 2 cartelas contendo cada uma 28 comprimidos revestidos de 0,15 mg + 0,03 mg de levonorgestrel/ethinilestradiol, e 1 cartela com 35 comprimidos no total, dos quais 28 são comprimidos revestidos de 0,15 mg + 0,03 mg de levonorgestrel/ethinilestradiol e 7 são comprimidos revestidos de 0,01 mg de etinilestradiol.

As três cartelas estão inseridas em um envelope de cartolina, embalado em um invólucro de alumínio, dentro de uma caixa com uma bula.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido rosa contém:

Cada comprimido revestido rosa contém:	
levonorgestrel	0,15 mg
etinilestradiol	0,03 mg

Excipientes: lactose anidra, hipromelose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol, corante vermelho allura AC (E129), polissorbato 80, corante azul brilhante FCF (E133).

Cada comprimido revestido branco contém:

Cada comprimido revestido branco contém:
etinilestradiol 0,01 mg

Excipientes: lactose anidra, polacrilína potássica, celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de titânio, polidextrose, hipromelose, triacetina, macrogol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

4. INDICAÇÕES

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O perfil de toxicidade do etinilestradiol e do levonorgestrel é bem conhecido. Os achados de experimentos em animais com estrogênios só tem valor preditivo limitado para ser usado em humanos devido a diferenças acentuadas entre as espécies. O etinilestradiol demonstrou um efeito embrioletal em animais de laboratório com uma dosagem relativamente baixa; malformações do trato urogenital e feminização de fetos masculinos foram observadas. Com uso de altas dosagens o levonorgestrel demonstrou um efeito embrioletal em experimentos com animais e efeito de virilização em fetos femininos. Os estudos de reprodução toxicológicos em ratos, camundongos e coelhos não demonstraram qualquer indicação de efeito teratogênico. Dados pré-clínicos de etinilestradiol e levonorgestrel de estudos convencionais de toxicidade crônica, genotoxicidade e potencial carcinogênico não demonstraram quaisquer riscos relevantes para os seres humanos, com exceção daqueles já descritos em outras seções.

Em um estudo multicêntrico (PSE-301) com mais de 2000 pacientes, avaliou-se a eficácia e a segurança de dois regimes prolongados de dose de AO (anticoncepcionais orais) de 91 dias utilizando etinilestradiol durante o intervalo sem pílula, administrado durante um ano em mulheres que desejavam evitar a gravidez. O objetivo primário deste estudo foi demonstrar a eficácia e a segurança dos contraceptivos orais de regime prolongado de 91 dias DP3-84/30 e SEASONIQUE® (DP3-84/10), que incluíram 84 dias de terapia de combinação seguidas por 7 dias de monoterapia com etinilestradiol durante o período de um ano, em mulheres sexualmente ativas, com 18 a 40 anos de idade, que desejam evitar a gravidez. A eficácia foi avaliada a partir da taxa geral de gravidez, calculada pelo Índice de Pearl usando todas as gestações "Durante o tratamento", definidas como gestações cuja data de concepção foi no dia da primeira dose da medicação em estudo ou depois, mas no máximo 14 dias após a última dose da medicação de combinação. Além do grupo de eficácia primária de mulheres com 18 a 35 anos de idade, o Índice de Pearl também foi calculado para todas as mulheres incluídas, ou seja, com 18 a 40 anos de idade. Os dois grupos de tratamento, SEASONIQUE® e DP3-84/30, demonstraram um alto grau de eficácia para a prevenção da gravidez, embora o SEASONIQUE® tenha demonstrado um grau maior de eficácia do que o tratamento com DP3-84/30. Em mulheres com idade entre 18 e 35 anos que concluíram pelo menos um ciclo em tratamento (excluindo ciclos nos quais outra forma de controle de natalidade foi usada – incluindo preservativos), o Índice de Pearl calculado para o ciclo de 91 dias para SEASONIQUE® foi de 1,27, em comparação ao valor do Índice de Pearl de 2,74 para DP3-84/30.

O Índice de Pearl geral para SEASONIQUE® foi de 1,27 para todos os pacientes PITT com base em 5125 ciclos de exposição de 28 dias, o Índice de Pearl de pacientes aderentes ao uso foi de 0,78 com base em 4982 ciclos de 28 dias.

Como um estudo de suporte ao PSE-301, o PSE-302 teve como objetivo principal obter dados da biópsia endometrial no período basal e ao final do tratamento avaliar as alterações no endométrio ao longo da terapia com o regime prolongado de 91 dias de DP3-84. No entanto, PSE-302 também foi desenhado para fornecer informações adicionais sobre a formulação de DP3 de 28 dias, DP3-25/30, no qual as pacientes receberiam 25 dias da combinação ativa de 0,15 mg de levonorgestrel e 0,03 mg de etinilestradiol seguida por 3 dias de monoterapia com 0,03 mg de etinilestradiol. O estudo consistiu em dois objetivos primários: 1) avaliação das biópsias do endométrio realizadas antes e ao final do tratamento ativo e 2) avaliação (dentro do contexto de um tamanho de amostra menor em relação ao PSE-301) da eficácia e segurança desses dois regimes. A eficácia foi avaliada a partir da taxa de gravidez geral, calculada pelo Índice de Pearl usando todas as gestações ocorridas “Durante o tratamento”, definidas como gestações para as quais a data de concepção foi no dia da primeira dose do medicamento em estudo ou após, mas no máximo 14 dias após a data da última dose da terapia de combinação (ou seja, dia 84 para DP3-84/30 e DP3-84/10, dia 25 para DP3-25/30 e dia 21 para o comparador). Os resultados mostram um alto grau de eficácia para os quatro

grupos de tratamento analisados. Além disso, somente uma gravidez durante o tratamento foi relatada para cada um dos grupos de DP3-84 e 2 gestações para o comparador ativo.

O estudo (PSE-305) corroborou a segurança e a eficácia relativa de DP3-84/10, um regime de contraceptivo oral de ciclo prolongado de 91 dias com etinilestradiol usado no lugar do placebo durante o intervalo sem hormônios em comparação ao comparador para proporcionar alívio sintomático da dor pélvica cíclica, e resultando em uma menor necessidade de medicação para a dor em pacientes que apresentam dor pélvica cíclica que requer alívio com analgésico.

No estudo (PSE-306) observou-se que ainda que tenham demonstrado um perfil de segurança compatível com outros estudos de contraceptivos orais de regime prolongado, o grupo de tratamento com SEASONIQUE® e o grupo de tratamento com placebo apresentaram valores médios similares do número de dias com dor pélvica relacionada à menstruação. O grupo com SEASONIQUE® demonstrou benefício quando as pacientes apresentaram dor moderada a grave. O número médio de dias de dor moderada à grave durante o período de tratamento foi menor no grupo de SEASONIQUE®, em comparação ao grupo com placebo. Além disso, o grupo de SEASONIQUE® demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa na alteração da severidade média e máxima, em comparação ao grupo com placebo, a partir do período de observação e em relação ao período de tratamento. Estas observações sugerem que o uso de SEASONIQUE® para o tratamento da dor pélvica relacionada à menstruação pode não reduzir o número de dias em que a dor ocorre, porém pode ter um efeito na redução da severidade da dor.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O efeito contraceptivo de AOCs (anticoncepcionais orais combinados) baseia-se na interação de vários fatores, dos quais os mais importantes são a inibição da ovulação e as alterações no endométrio.

AOCs, quando tomados corretamente, têm uma taxa de falha de cerca de 1% ao ano.

SEASONIQUE® é um contraceptivo oral de tratamento prolongado de 91 dias que reduz os sangramentos por privação hormonal previstos para quatro episódios ao ano. Além disso, nos últimos 7 dias do regime prolongado (nos dias 85 a 91) SEASONIQUE® inclui 0,01 mg de etinilestradiol, em vez de placebo, para melhorar a supressão folicular ovariana e diminuir o risco de ovulação de escape. O sangramento por privação hormonal previsto ainda ocorre porque o suporte do endométrio pela progestina é retirado, mas as mulheres apresentam certa supressão hipotalâmica hipofisária residual da baixa dose de etinilestradiol adicionada para controlar a atividade ovariana.

Farmacocinética

Absorção

Etinilestradiol e levonorgestrel são absorvidos com as concentrações plasmáticas máximas ocorrendo dentro de 2 horas após a administração oral. O levonorgestrel é completamente absorvido após administração oral (biodisponibilidade de quase 100%) e não está sujeito a metabolismo de primeira passagem. O etinilestradiol é absorvido no trato gastrointestinal, mas, devido ao metabolismo de primeira passagem na mucosa do intestino e fígado, a sua biodisponibilidade é de aproximadamente 43%.

Estado de equilíbrio

Durante o uso contínuo de SEASONIQUE®, os níveis séricos de levonorgestrel aumentam aproximadamente 3 vezes e de etinilestradiol aproximadamente 1,6 vezes no dia 21 em comparação ao dia 1 do tratamento.

A exposição diária ao levonorgestrel e etinilestradiol no dia 21, correspondente ao final de um regime contraceptivo típico de três semanas, e no dia 84, ao final de um regime de tratamento prolongado, foram semelhantes, sem qualquer acúmulo adicional de medicamento.

Distribuição

Levonorgestrel é altamente ligado às proteínas, principalmente à globulina de ligação do hormônio sexual (SHBG) e à albumina sérica. Etnilestradiol é altamente (cerca de 95%), mas não especificamente ligado à albumina sérica. O etinilestradiol não se liga à SHBG, mas induz um aumento nas concentrações séricas de SHBG, influenciando a distribuição relativa de levonorgestrel em frações de proteínas diferentes (aumento da fração de ligação de SHBG e diminuição da fração de ligação da albumina).

Metabolismo

Após a absorção, o levonorgestrel é conjugado na posição 17 β -OH para formar sulfato e, em menor extensão, conjugados glicuronídeos no plasma.

O metabolismo de primeira passagem de etinilestradiol envolve a formação de etinilestradiol-3-sulfato na parede do intestino, seguido pela 2-hidroxilação de uma porção do etinilestradiol restante não transformado pelo citocromo hepático P-450 3A4. Os vários metabólitos hidroxilados estão sujeitos à metilação e/ou conjugação subsequente.

Excreção

Cerca de 45% do levonorgestrel e seus metabólitos são excretados na urina e cerca de 32% são excretados nas fezes, principalmente como conjugados glicuronídeos. A meia-vida de eliminação terminal do levonorgestrel após uma dose única de SEASONIQUE® foi de cerca de 34 horas.

O etinilestradiol é excretado na urina e nas fezes como conjugados de glicuronídeo e sulfato, e sofre recirculação entero-hepática. Foi constatado que a meia-vida de eliminação do etinilestradiol após uma dose única de SEASONIQUE® é de cerca de 18 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Os anticoncepcionais orais combinados (AOC) não devem ser utilizados na presença de qualquer uma das condições listadas a seguir. Caso qualquer uma das situações aparecer pela primeira vez durante a utilização do AOC, o medicamento deve ser interrompido imediatamente.

- Histórico ou presença de trombose venosa (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- Histórico ou presença de trombose arterial (por exemplo, infarto do miocárdio) ou condições prodrômicas (por exemplo, angina pectoris e ataque isquêmico transitório);
- Histórico ou presença de acidente vascular encefálico;
- Presença de fator(es) de risco grave(s) ou múltiplo(s) para a trombose arterial: diabetes mellitus com sintomas vasculares, hipertensão grave, dislipoproteinemia grave;
- Predisposição hereditária ou adquirida para trombose venosa ou arterial, tal como resistência à proteína C ativada, deficiência de antitrombina III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, homocisteinemia e anticorpos antifosfolípides (por exemplo: anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico);
- Pancreatite ou histórico de pancreatite se associada à hipertrigliceridemia grave;
- Histórico ou presença de doença hepática grave, enquanto os valores de função hepática não tiverem retornado ao normal;
- Histórico ou presença de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- Malignidades conhecidas ou suspeitas influenciadas por esteroides sexuais (por exemplo, dos órgãos genitais ou da mama);
- Sangramento vaginal não diagnosticado;

- Histórico de enxaqueca com sintomas neurológicos focais;
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.

Gravidez e lactação**Este medicamento é contraindicado para uso durante a gravidez ou em caso de suspeita de gravidez.**

Se ocorrer gravidez durante o uso de SEASONIQUE®, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Estudos epidemiológicos extensivos não revelaram nem um aumento do risco de defeitos congênitos em crianças nascidas de mulheres que usaram AOCs antes da gravidez, nem efeito teratogênico quando os AOCs foram tomados inadvertidamente durante a gravidez.

Estudos em animais demonstraram efeitos indesejáveis durante a gravidez e lactação (ver item “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”). Com base nestes dados de animais, os efeitos indesejáveis, devido à ação hormonal dos compostos ativos não podem ser excluídos. Entretanto, a experiência geral com AOCs durante a gravidez não fornece evidências de um efeito indesejável real em seres humanos.

A lactação pode ser influenciada pelos AOCs, uma vez que estes podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Portanto, o uso de AOCs geralmente não deve ser recomendado até que a mãe tenha completado o desmame de seu filho. Pequenas quantidades dos esteroides contraceptivos e/ou seus metabólitos podem ser excretadas com o leite durante o uso de AOC. Estas quantidades podem afetar a criança.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se qualquer uma das condições/fatores de risco mencionados abaixo estiver presente, os benefícios da utilização do AOC (anticoncepcionais orais combinados) devem ser avaliados em relação aos possíveis riscos individuais para a mulher e discutidos com ela antes que ela decida começar a usá-lo. Em caso de agravamento, exacerbação ou aparecimento de qualquer uma dessas condições ou fatores de risco, a mulher deve contatar o seu médico. O médico deve então decidir se a utilização do AOC deve ser descontinuada.

Distúrbios circulatórios

O uso de qualquer anticoncepcional oral combinado aumenta o risco de tromboembolismo venoso (TEV) em comparação com a não utilização. O risco excessivo de TEV é mais alto durante o primeiro ano em que uma mulher usa um anticoncepcional oral combinado.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a incidência de TEV em mulheres sem fatores de risco conhecidos para TEV que usam estrogênio de baixa dose (anticoncepcionais orais combinados com <50 µg de etinilestradiol) varia entre cerca de 20 casos a cada 100.000 mulheres ao ano (para AOCs contendo levonorgestrel) a 40 casos a cada 100.000 mulheres ao ano (para AOCs contendo desogestrel/gestodeno). Isto se compara com 5 a 10 casos a cada 100.000 mulheres ao ano para não usuárias e 60 casos a cada 100.000 gestações. O TEV é fatal em 1 a 2% dos casos.

Estudos epidemiológicos também têm associado o uso de AOCs combinados com um aumento no risco de tromboembolismo arterial (por exemplo: infarto do miocárdio, ataque isquêmico transitório).

Muito raramente, tem sido relatada trombose em outros vasos sanguíneos, por exemplo, nas veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou da retina, em usuárias de pílulas anticoncepcionais. Não existe consenso sobre a associação da ocorrência destes eventos à utilização de contraceptivos hormonais.

Os sintomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos ou arteriais ou de um acidente vascular encefálico podem incluir:

- dor e/ou inchaço unilateral incomum na perna
- dor súbita no tórax, com ou sem irradiação para o braço esquerdo
- falta de ar súbita
- início súbito de tosse
- qualquer cefaleia prolongada, incomum e/ou forte
- perda súbita parcial ou total da visão
- diplopia
- fala arrastada ou afasia
- vertigem
- colapso com ou sem convulsão focal
- fraqueza ou dormência muito acentuada que afeta subitamente um lado ou uma parte do corpo
- distúrbios neurológicos motores
- abdômen agudo

O risco de complicações tromboembólicas venosas em usuárias de AOCs cresce com:

- o aumento da idade
- histórico familiar positivo (tromboembolismo venoso em um irmão ou pais em uma idade relativamente precoce). Se uma predisposição hereditária for suspeita, a mulher deve ser encaminhada a um especialista antes de decidir sobre a utilização de qualquer AOC;
- imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer cirurgia dos membros inferiores ou trauma importante. Nestas situações é aconselhável descontinuar o uso do AOC (em caso de cirurgia eletiva, com pelo menos seis semanas de antecedência) e não reiniciá-lo até duas semanas após o restabelecimento completo.
- obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m²)
- não há consenso sobre o possível papel das veias varicosas e da tromboflebite superficial no início ou progressão da trombose venosa.

O risco de complicações tromboembólicas arteriais ou de um acidente vascular encefálico em usuárias de AOCs cresce com:

- o aumento da idade
- tabagismo (mulheres acima de 35 anos devem ser fortemente aconselhadas a não fumar se quiserem utilizar um AOC)
- dislipoproteinemia
- hipertensão
- enxaqueca
- obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m²)
- histórico familiar positivo (tromboembolismo arterial em um irmão ou pais em uma idade relativamente precoce). Se uma predisposição hereditária for suspeita, a mulher deve ser encaminhada a um especialista antes de decidir sobre a utilização de qualquer AOC;
- doença cardíaca valvular
- fibrilação atrial

A presença de um fator de risco sério ou múltiplos fatores de risco também pode constituir uma contra-indicação. A possibilidade de uma terapia anticoagulante também deve ser considerada. Usuárias de AOCs devem ser especificamente orientadas a contatar o seu médico em caso de possíveis sintomas de trombose. No caso de suspeita ou confirmação de trombose, o uso do AOC deve ser descontinuado. Deve ser iniciada uma contracepção alternativa adequada devido à teratogenicidade da terapia anticoagulante (cumarinas).

O risco aumentado de tromboembolismo no puerpério deve ser considerado (ver "Gravidez e lactação").

Outras condições médicas que têm sido associadas a eventos adversos vasculares incluem diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome urêmica hemolítica e doença intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa) e anemia falciforme.

Um aumento na frequência ou intensidade de enxaquecas durante o uso do AOC (que pode ser prodromica de um evento vascular cerebral) pode ser uma razão para a descontinuação imediata do AOC.

Tumores

Um risco aumentado de câncer cervical em usuárias de AOCs de longo prazo (> 5 anos) foi relatado em alguns estudos epidemiológicos, mas continua a haver controvérsias sobre a extensão em que este achado é atribuído aos fatores de confusão de comportamento sexual e outros fatores tais como o vírus do papiloma humano (HPV).

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos mostrou que existe um risco relativo ligeiramente aumentado (RR = 1,24) de ter o câncer de mama diagnosticado em mulheres que estejam usando AOCs. O excesso de risco desaparece gradualmente durante o período dos 10 anos seguintes à interrupção da utilização do AOC. Como o câncer de mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o excesso de número de diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de AOCs é pequeno em relação ao risco total de câncer de mama. Esses estudos não fornecem evidências de causalidade. O padrão de risco aumentado observado pode ser devido a um diagnóstico precoce do câncer da mama em usuárias de AOCs, aos efeitos biológicos dos AOCs ou a uma combinação de ambos. Os cânceres da mama diagnosticados nas usuárias contínuas tendem a serem clinicamente menos avançados do que os cânceres diagnosticados em não usuárias.

Em casos raros, tumores hepáticos benignos, e ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos foram relatados em usuárias de AOCs. Em casos isolados, estes tumores levaram a hemorragias intra-abdominais de ameaça à vida. Um tumor hepático deve ser considerado no diagnóstico diferencial quando ocorre dor abdominal superior intensa, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres que tomam AOCs.

Com a utilização da maior dose de AOCs (50 µg de etinilestradiol) o risco de câncer do endométrio e câncer de ovário é reduzido. Se isto também se aplica a AOCs de baixa dose ainda precisa ser confirmado.

Outras condições

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com histórico familiar de hipertrigliceridemia, podem ter um risco aumentado de pancreatite quando utilizam AOCs.

Os hormônios esteroides podem ser metabolizados de forma deficiente em pacientes com função hepática comprometida. Os distúrbios da função hepática agudos ou crônicos podem requerer a descontinuação do uso do AOC até que os marcadores de função hepática voltem ao normal e a causalidade com o AOC tenha sido excluída.

Apesar de terem sido relatados pequenos aumentos na pressão arterial em muitas usuárias de AOCs, os aumentos clinicamente relevantes são raros. Apenas nesses casos raros uma descontinuação imediata do uso do AOC é justificada. Se, durante a utilização de um AOC em caso de hipertensão pré-existente, valores constantemente elevados de pressão arterial ou um aumento significativo da pressão arterial não responderem adequadamente ao tratamento anti-hipertensivo, o AOC deve ser descontinuado. Sempre que for considerado adequado, a utilização do AOC pode ser retomada se os valores normotensos puderem ser alcançados com a terapia anti-hipertensiva.

As seguintes condições foram relatadas como consequência ou agravamento tanto com a gravidez quanto com o uso de AOC, mas a evidência de uma associação com o uso de AOC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados à colestase, cálculos biliares, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítica urêmica, coreia de Sydenham, herpes gestacional, otosclerose com perda de audição.

Em mulheres com angioedema hereditário, estrógenos exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema.

Os distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso do AOC até que os marcadores da função hepática voltem ao normal. A recorrência de icterícia colestática e/ou prurido relacionado à colestase, ocorridos previamente durante a gravidez ou durante uso anterior de esteroides sexuais, requer a descontinuação dos AOCs.

Embora os AOCs possam ter um efeito sobre a resistência à insulina periférica e tolerância à glicose, não há nenhuma evidência que indique a necessidade de alterar o regime terapêutico em diabéticas utilizando AOCs de baixa dose (contendo $< 0,05$ mg de etinilestradiol). No entanto, as mulheres diabéticas devem ser observadas atentamente, em especial no período inicial do uso do AOC.

O agravamento da depressão endógena, da epilepsia, da doença de Crohn e da colite ulcerosa foi relatado durante a utilização de AOC.

Ocasionalmente pode surgir cloasma, especialmente em mulheres com histórico de cloasma gravídico. Mulheres com tendência a cloasmas devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta durante o uso de AOCs.

Os comprimidos de SEASONIQUE® contêm lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à lactose, deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Exame/consulta médica

Antes da iniciação ou retomada de SEASONIQUE®, uma avaliação médica completa (incluindo histórico familiar) deve ser solicitado e deve ser descartada gravidez. A pressão arterial deve ser medida e deve ser realizado um exame físico, de acordo com as contra-indicações (ver item "4. CONTRAINDICAÇÕES") e advertências (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). A mulher também deve ser instruída a ler atentamente a bula e a aderir às instruções fornecidas. A frequência e a natureza dos exames devem ser baseadas nas diretrizes práticas estabelecidas e ser adaptadas a cada mulher.

As mulheres devem ser informadas que os contraceptivos orais não protegem contra infecções por HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Eficácia reduzida

A eficácia de AOCs pode ser reduzida, por exemplo, no caso de esquecimento dos comprimidos ativos (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"), distúrbios gastrointestinais (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR") ou medicação concomitante (ver item "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

Controle do ciclo reduzido

Com todos os AOCs, sangramentos irregulares (gotejamento ou sangramento de escape) podem ocorrer, especialmente durante os 3 primeiros meses de uso. A avaliação de qualquer sangramento irregular deve ser realizada se o sangramento persistir.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Nos estudos clínicos com SEASONIQUE®, os sangramentos esperados (escape) e/ou gotejamentos permaneceram relativamente constantes ao longo do tempo, com uma média de 3 dias de sangramento e/ou gotejamento a cada ciclo de 91 dias. Sangramentos não esperados e gotejamentos não esperados diminuíram ao longo de sucessivos ciclos de 91 dias.

Se ocorrerem sangramentos ou gotejamento não esperados, a mulher deve ser instruída a continuar no mesmo esquema. Se o sangramento for persistente ou prolongada, a mulher deve ser aconselhada a consultar o seu médico.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e operar máquinas. Nenhum efeito sobre a capacidade de conduzir e operar máquinas foi observado em usuárias de AOCs.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As informações de prescrição de medicamentos concomitantes devem ser consultadas para identificar potenciais interações.

Influência de outros medicamentos sobre o SEASONIQUE®

Interações entre contraceptivos orais e outros medicamentos podem levar a hemorragias e/ou falha do método contraceptivo. As seguintes interações foram relatadas na literatura.

Metabolismo hepático

Podem ocorrer interações com medicamentos que induzem as enzimas hepáticas, o que pode resultar em uma depuração aumentada dos hormônios sexuais (por exemplo, fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, bosentana e medicações para HIV [por exemplo, ritonavir, nevirapina] e, possivelmente também oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo o fitoterápico Erva de São João (*Hypericum perforatum*]). A indução enzimática máxima é geralmente vista em cerca de 10 dias, mas pode então ser mantida por pelo menos 4 semanas após a descontinuação do tratamento com o medicamento.

Interferência na circulação entero-hepática

Também foram relatadas falhas contraceptivas com antibióticos, tais como penicilinas e tetraciclínas. O mecanismo deste efeito não foi elucidado.

Gerenciamento

Mulheres em tratamento de curto prazo com qualquer uma das classes de medicamentos ou substâncias ativas isoladas mencionadas acima (medicamentos indutores das enzimas hepáticas), além da rifampicina, devem temporariamente utilizar um método de barreira em adição ao AOC, ou seja, durante o tempo de administração do medicamento concomitante, e durante 7 dias após a sua descontinuação.

Para mulheres em tratamento com rifampicina, um método de barreira deve ser utilizado em adição ao AOC durante o período de administração da rifampicina e durante 28 dias após a sua descontinuação.

Mulheres em tratamento de longo prazo com substâncias ativas indutoras das enzimas hepáticas é recomendado outro método de contracepção eficaz, não hormonal.

As mulheres em tratamento com antibióticos (além da rifampicina, veja acima) devem utilizar um método de barreira até 7 dias após a sua descontinuação.

Influência de SEASONIQUE® sobre outros medicamentos

Foram relatadas concentrações plasmáticas aumentadas de ciclosporina com a administração concomitante de AOs.

Os AOCs têm demonstrado diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de lamotrigina, provavelmente devido à indução de glucuronidação da lamotrigina.

Testes laboratoriais

O uso de AOCs pode alterar os resultados de alguns testes laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos do fígado, tireoide, função suprarrenal e renal, níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina ligante de corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas, parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros de coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro dos valores laboratoriais normais.

As mulheres em tratamento de reposição de hormônios da tireoide podem necessitar de doses elevadas de hormônio da tireoide, porque as concentrações séricas da globulina ligante da tireoide aumentam com o uso de AOCs.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Mantenha o produto em sua embalagem original para protegê-lo da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto dos comprimidos revestidos de SEASONIQUE®

Os comprimidos revestidos de levonorgestrel + etinilestradiol são comprimidos rosa, redondos, biconvexos, com a gravação "172" de um lado e "T" do outro lado.

Os comprimidos revestidos de etinilestradiol são comprimidos brancos, redondos, biconvexos, com a gravação "173" de um lado e "T" do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

SEASONIQUE® é um contraceptivo oral de tratamento prolongado, em que os comprimidos são tomados continuamente por 91 dias. Cada embalagem de 91 dias subsequente é iniciada no dia seguinte ao último comprimido da embalagem anterior.

A embalagem de SEASONIQUE® é composta por 84 comprimidos combinados de 0,15 mg de levonorgestrel e 0,03 mg de etinilestradiol e 7 comprimidos de 0,01 mg de etinilestradiol.

Como usar SEASONIQUE®



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

A ingestão dos comprimidos é contínua por 91 dias. Deve ser tomado um comprimido por via oral todos os dias no mesmo horário, na ordem indicada na cartela.

Um comprimido rosa contendo levonorgestrel e etinilestradiol deve ser tomado diariamente durante 84 dias consecutivos, seguidos de um comprimido branco de etinilestradiol durante 7 dias, período no qual o sangramento de privação geralmente ocorre.

Para atingir a eficácia contraceptiva máxima, SEASONIQUE® deve ser tomado exatamente conforme instruído e em intervalos não superiores a 24 horas.

Como iniciar SEASONIQUE®

Os comprimidos devem ser tomados todos os dias aproximadamente no mesmo horário, se necessário com um pouco de líquido, na ordem indicada na cartela. Deve-se tomar um comprimido ao dia durante 91 dias consecutivos. Um comprimido rosa deve ser tomado diariamente durante 84 dias consecutivos, seguidos de um comprimido branco durante 7 dias consecutivos. Um sangramento de privação programado deve ocorrer durante os 7 dias em que os comprimidos brancos são tomados.

Cada ciclo subsequente de 91 dias é iniciado sem interrupção no mesmo dia da semana no qual a paciente iniciou a sua primeira dose de SEASONIQUE®, seguindo o mesmo esquema.

Sem uso de contraceptivo hormonal prévio (no mês anterior)

A ingestão dos comprimidos deve ser iniciada no dia 1 do ciclo natural da mulher (ou seja, no primeiro dia de sua menstruação). As mulheres podem começar SEASONIQUE® mais tarde (ou seja, nos dias 2 a 5 do ciclo), mas devem, nesse caso, ser aconselhadas a utilizar adicionalmente um método de barreira durante os primeiros 7 dias de ingestão dos comprimidos.

Mudando de um contraceptivo hormonal combinado [anticoncepcional oral combinado (AOC), anel vaginal ou adesivo transdérmico]

A mulher deve iniciar SEASONIQUE® no dia seguinte ao último comprimido ativo (o último comprimido contendo as substâncias ativas) do seu AOC anterior. Caso um anel vaginal ou adesivo transdérmico tiver sido utilizado, a mulher deve começar a usar SEASONIQUE® no dia da remoção, mas no mais tardar no dia em que seria a próxima aplicação.

Mudando de um método apenas com progesterona (pílula, injeção, implante, apenas com progesterona) ou de um sistema intrauterino liberador de progesterona (DIU)

A mulher pode trocar a qualquer dia da pílula apenas com progesterona (de um implante ou DIU no dia da sua remoção, de um injetável, quando a injeção seguinte seria aplicada), mas deve, em todos esses casos, ser aconselhada a utilizar adicionalmente um método de barreira durante os primeiros 7 dias de ingestão dos comprimidos.

Após aborto no primeiro trimestre

A mulher pode começar imediatamente. Ao fazer isso, ela não precisa tomar medidas contraceptivas adicionais.

Após parto ou aborto no segundo trimestre

As mulheres devem ser aconselhadas a iniciar entre os dias 21 e 28 após o parto ou aborto no segundo trimestre. Quando iniciar mais tarde, a mulher deve ser aconselhada a utilizar adicionalmente um método de barreira durante os 7 primeiros dias. No entanto, se já houve relações sexuais, a gravidez deve ser descartada antes do início efetivo do uso do AOC ou a mulher deve esperar pelo seu primeiro período menstrual.

Gerenciamento de comprimidos esquecidos

Comprimidos rosa de levonorgestrel/etinilestradiol esquecidos

Um único comprimido rosa atrasado deve ser tomado o mais breve possível, mesmo que isto signifique a ingestão de dois comprimidos ao mesmo tempo. Os outros comprimidos devem ser tomados no horário habitual. Não são necessárias precauções anticoncepcionais adicionais.

Se forem esquecidos dois comprimidos rosa, dois comprimidos devem ser tomados no dia que a mulher se lembrar dos comprimidos esquecidos e mais dois no dia seguinte. Os outros comprimidos devem ser tomados no horário habitual. Outros métodos de contracepção não hormonais devem ser utilizados durante os próximos 7 dias após reiniciar os comprimidos.

Se forem esquecidos 3 ou mais comprimidos rosa, os comprimidos esquecidos devem ser excluídos e os comprimidos restantes devem ser continuados no horário habitual, conforme indicado na embalagem. As mulheres podem ter sangramento durante a semana seguinte à dos comprimidos esquecidos. Outros métodos de contracepção não hormonais devem ser utilizados durante os próximos 7 dias após reiniciar os comprimidos.

Comprimidos brancos de etinilestradiol esquecidos

Os comprimidos esquecidos devem ser excluídos e os comprimidos restantes devem ser continuados no horário habitual até o final da embalagem. Não são necessárias precauções anticoncepcionais adicionais.

Conselhos em caso de distúrbios gastrointestinais

Em caso de distúrbios gastrointestinais graves (por exemplo, vômitos ou diarreia), a absorção pode não ser completa e medidas contraceptivas adicionais devem ser tomadas.

Se o vômito ocorrer em até de 3-4 horas após a ingestão do comprimido, as mulheres devem seguir as instruções fornecidas para comprimidos esquecidos.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O estudo clínico principal que avaliou a segurança e eficácia de SEASONIQUE® foi um estudo de 12 meses, multicêntrico, randomizado, aberto, que incluiu mulheres com idade entre 18 e 40, das quais 1.006 tomaram pelo menos uma dose de SEASONIQUE®.

As reações adversas resultantes do tratamento mais comumente relatadas foram sangramento uterino irregular e/ou intenso, aumento de peso e acne.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Outras reações adversas identificadas durante a experiência pós-comercialização com SEASONIQUE® estão relatadas com frequência desconhecida.

As frequências são definidas como: Muito comum ($\geq 1/10$); Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muito rara ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

Classes de Sistemas Orgânicos do MedDRA	Reação Adversa (Frequência)
Infecções e infestações	
Incomum	Infecção fúngica, vaginite fúngica, vaginite bacteriana, cistite, gastroenterite, sinusite, faringite, candidíase vaginal, infecção vaginal, vaginite
Distúrbios do sistema imunológico	
Desconhecido	Reação de hipersensibilidade
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	
Incomum	Alterações fibrocísticas da mama, miomas uterinos
Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo	
Incomum	Anemia
Distúrbios metabólicos e nutricionais	
Incomum	Aumento do apetite, anorexia, diminuição do apetite, diabetes mellitus, diabetes por resistência à insulina
Transtornos psiquiátricos	
Comum	Alterações de humor, diminuição da libido, depressão
Incomum	Irritabilidade, ansiedade, depressão agravada, humor deprimido, angústia emocional, insônia, instabilidade emocional, ansiedade agravada, orgasmo anormal, paranoia
Desconhecido	Insônia
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum	Cefaleia ¹ , Enxaqueca ²
Incomum	Tontura, hiperestesia, hipoestesia
Desconhecido	Perda de consciência
Distúrbios auditivos e do labirinto	
Incomum	Vertigem
Distúrbios cardíacos	
Incomum	Palpitações, taquicardia
Distúrbios vasculares	
Incomum	Ondas de calor, hipertensão, hipertensão agravada, hipotensão ortostática
Desconhecido	Trombose
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Incomum	Congestão nasal
Desconhecido	Embolia pulmonar, trombose pulmonar
Distúrbios gastrointestinais	
Comum	Náusea ³ , dor abdominal ⁴

Incomum	Vômito, dispesia, diarreia, constipação, náusea agravada
Distúrbios hepato-biliares	
Incomum	Colecistite, colelitíase
Distúrbios cutâneos, subcutâneos e dos tecidos moles	
Comum	Acne ⁵
Incomum	Erupção cutânea, crescimento anormal de pelos, textura anormal de pelos, hipotriose, alterações ungueais, sudorese noturna, reação de fotossensibilidade, hiperpigmentação cutânea
Desconhecido	Alopecia
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	
Incomum	Edema periférico, dor nas costas, espasmos musculares, artralgia, rigidez das articulações, mialgia, dor no pescoço
Desconhecido	Dor nas extremidades
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	
Muito comum	Metrorragia
Comum	Menorragia, sensibilidade mamária, dismenorreia
Incomum	Ressecamento vulvo-vaginal, espasmo uterino, mastalgia, menstruação irregular, ingurgitamento e aumento do volume mamário, dispareunia, sangramento pós-coito, corrimento vaginal, secreção da mama, prurido genital, erupção cutânea genital, dor pélvica, ovários policísticos, distúrbio vulvar, desconforto vulvo-vaginal
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Incomum	Fadiga, edema ⁶ , dor, dor torácica, sensação de calor, sintomas de gripe, mal-estar, pirexia
Investigações	
Comum	Aumento de peso
Incomum	Aumento da pressão arterial, lipídios aumentados, perda de peso

¹ incluindo cefaleias agravadas e cefaleia tensional

² incluindo enxaqueca agravada e enxaqueca com aura

³ incluindo náusea agravada

⁴ incluindo distensão abdominal, dor abdominal superior e inferior

⁵ incluindo acne agravada

⁶ incluindo edema periférico

Os seguintes eventos adversos graves foram relatados em mulheres utilizando AOCs, que são discutidos no item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”:

- Distúrbios tromboembólicos venosos
- Distúrbios tromboembólicos arteriais
- Hipertensão
- Tumores hepáticos
- Ocorrência ou agravamento de condições em que a associação com o uso de AOCs não é conclusiva: doença de Crohn, colite ulcerativa, epilepsia, enxaqueca, mioma uterino, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, herpes gestacional, coreia de Sydenham, síndrome urêmica hemolítica, icterícia colestática
- Cloasma
- Distúrbios da função hepática agudos ou crônicos podem requerer a descontinuação do uso do AOC até os marcadores da função hepática voltarem ao normal
- Em mulheres com angioedema hereditário, estrógenos exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema.

A frequência de diagnóstico de câncer de mama é ligeiramente maior entre as usuárias de AO. Como o câncer de mama possui menor incidência em mulheres com menos de 40 anos de idade, sua incidência é muito pequena em relação ao risco total de câncer de mama. A



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

causalidade com o uso de AOC é desconhecida. Para mais informações, ver itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não houve relatos de efeitos adversos graves com a superdosagem de contraceptivos orais. Com base na experiência geral com anticoncepcionais orais combinados, os sintomas que podem ocorrer neste caso são: náuseas, vômitos e, em mulheres jovens sangramento vaginal leve. Não existem antídotos e o tratamento deve ser sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg MS nº: 1.5573.0028

Farm. Resp.: Mônica Riyoko Nekozuka - CRF-SP nº 16.970

Fabricado e embalado por:
Teva Operations Poland Sp. Z o.o.
Cracóvia - Polônia

Importado e distribuído por:
Teva Farmacêutica Ltda
Av. Guido Caloi, 1935 - Prédio B - 1º Andar
São Paulo - SP
CNPJ nº 05.333.542/0001-08

Atendimento ao consumidor:

SAC Teva 0800-777-8382

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA





TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/12/2014	-	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	-	BU_03 (VP / VPS)	0,15 MG + 0,03 MG COM REV CT BL AL PVC X 84 + 0,01 MG COM REV CT BL AL PVC X 7
13/03/2015	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	BU_04 (VP / VPS)	0,15 MG + 0,03 MG COM REV CT BL AL PVC X 84 + 0,01 MG COM REV CT BL AL PVC X 7