

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seasonique, (150 mikrogramów+30 mikrogramów) i 10 mikrogramów, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda różowa tabletki powlekana zawiera 150 mikrogramów lewonorgestrelu i 30 mikrogramów etynyloestradiolu.

Każda biała tabletki powlekana zawiera 10 mikrogramów etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda różowa tabletki powlekana zawiera: 63,02 mg laktozy i 0,169 mg czerwieni Allura (E129).

Każda biała tabletki powlekana zawiera: 69,20 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki zawierające lewonorgestrel i etynyloestradiol są różowe, okrągłe, dwuwypukłe, o około 5,7 mm średnicy, z wytłoczonym „172” po jednej stronie i „T” po drugiej stronie.

Tabletki zawierające etynyloestradiol są białe, okrągłe, dwuwypukłe, o około 5,7 mm średnicy, z wytłoczonym „173” po jednej stronie i „T” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doustna antykoncepcja.

Decyzję o przepisaniu produktu leczniczego Seasonique należy podjąć na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu Seasonique, w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Seasonique to doustne tabletki antykoncepcyjne o wydłużonym schemacie stosowania, przyjmowane nieprzerwanie przez 91 dni. Każde kolejne 91-dniowe opakowanie należy rozpocząć następnego dnia po zastosowaniu ostatniej tabletki z poprzedniego opakowania.

Opakowanie Seasonique składa się z 84 tabletek złożonych zawierających 150 mikrogramów lewonorgestrelu i 30 mikrogramów etynyloestradiolu oraz 7 tabletek zawierających 10 mikrogramów etynyloestradiolu.

Jak stosować Seasonique

Przyjmowanie tabletek trwa nieprzerwanie przez 91 dni. Jedną tabletkę należy przyjmować doustnie o tej samej porze każdego dnia w porządku przedstawionym na blistrze.

Jedna różowa tabletkę zawierająca lewonorgestrel i etynyloestradiol jest stosowana przez 84 kolejne dni, następnie jedna biała tabletkę zawierająca etynyloestradiol przez 7 dni, podczas których zwykle pojawia się krwawienie z odstawienia.

Jak rozpocząć stosowanie Seasonique

Tabletki należy stosować każdego dnia o podobnej porze, w razie potrzeby popijając niewielką ilością płynu, w porządku przedstawionym na blistrze. Codziennie przez 91 kolejnych dni należy stosować jedną tabletkę. Codziennie przez 84 kolejne dni należy stosować jedną różową tabletkę, następnie przez 7 kolejnych dni jedną białą tabletkę. Podczas 7 dni stosowania białych tabletek powinno pojawić się zaplanowane krwawienie z odstawienia.

Każdy kolejny 91-dniowy cykl rozpoczynany jest bez stosowania przerwy tego samego dnia tygodnia, w którym pacjentka rozpoczęła przyjmowanie swojej pierwszej dawki produktu Seasonique zgodnie z identycznym schematem dawkowania.

- Hormonalny środek antykoncepcyjny nie był stosowany (w poprzednim miesiącu)
Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu fizjologicznego cyklu miesięczkowego (tj. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego). Stosowanie Seasonique można rozpocząć później (tj. w okresie od 2. do 5. dnia cyklu), ale w tym przypadku zalecane jest stosowanie dodatkowej metody mechanicznej w ciągu pierwszych 7 dni pierwszego cyklu.

- Zmiana z innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny, ang. Combined Oral Contraceptive – COC; wkładka dopochwowa, plaster transdermalny)

Stosowanie tabletek Seasonique najlepiej rozpocząć w dniu po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancję czynną uprzednio stosowanego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania wkładki dopochwowej lub plastra transdermalnego, pacjentka powinna rozpocząć stosowanie Seasonique w dniu ich usunięcia, ale najpóźniej wtedy, gdy planowane było kolejne zastosowanie.

- Zmiana z metody zawierającej wyłącznie progestagen (doustna tabletkę, wstrzyknięcie, implant) lub system domaciczny wydzielający progestagen (IUS, ang. intrauterine system)
Pacjentka może dokonać zmiany z tabletek zawierających wyłącznie progestagen każdego dnia (z implantu lub systemu domacicznego w dniu ich usunięcia, z leku podawanego w postaci iniekcji - kiedy planowane było kolejne podanie), ale we wszystkich tych przypadkach powinno zalecić się stosowanie dodatkowej metody mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży
Przyjmowanie tabletek można rozpocząć natychmiast. W takim przypadku stosowanie innych metod antykoncepcyjnych nie jest potrzebne.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży
Pacjentkom należy zalecić rozpoczęcie stosowania produktu w 21. do 28. dnia po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia należy stosować dodatkową metodę mechaniczną przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli pacjentka odbyła już wcześniej stosunek płciowy, należy wykluczyć ciążę przed rozpoczęciem stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego lub poczekać na wystąpienie następnego krwawienia miesięczkowego.

Należy jednak wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia żylniej choroby zakrzepowozatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE) w okresie poporodowym (patrz punkt 4.4 i 4.6).

Informacje dotyczące karmienia piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Skuteczność antykoncepcyjna może zostać zmniejszona w przypadku pominięcia przyjęcia różowej tabletki, a zwłaszcza w przypadku, gdy pacjentka zapomni przyjąć pierwsze tabletki z blistra.

Jeżeli opóźnienie w przyjęciu różowej tabletki nie przekroczyło 12 godzin, pacjentka powinna przyjąć tabletkę tak szybko jak to możliwe, a terapia powinna być kontynuowana normalnie poprzez przyjęcie kolejnej tabletki o zwykłej porze.

Jeżeli pacjentka zorientuje się po upływie 12 godzin od normalnej pory przyjęcia, że zapomniała przyjąć jedną lub kilka różowych tabletek, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona. W przypadku pominięcia przyjęcia tabletek należy stosować następujące dwie podstawowe zasady:

1. Nigdy nie wolno przerywać przyjmowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Odpowiednie zahamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej wymaga nieprzerwanego przyjmowania tabletek przez 7 dni.

W związku z powyższym należy zalecić następujące postępowanie:

Pominięcie różowych tabletek zawierających lewonorgestrel+etynyloestradiol

- Pomiędzy Dniem 1. - Dniem 7. (tydzień 1.)

Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast przyjąć ostatnią zapomnianą różową tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez następne 7 dni należy dodatkowo stosować antykoncepcję mechaniczną, np. prezerwatywy. Jeżeli w ciągu 7 poprzedzających dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pominięto i im mniej czasu pozostało do stosowania białych tabletek, tym większe ryzyko zajścia w ciążę.

- Pomiędzy Dniem 8. - Dniem 77. (tydzień 2. do tygodnia 11.)

Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast przyjąć ostatnią zapomnianą różową tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki stosowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy przez 7 dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

- Pomiędzy Dniem 78. – Dniem 84. (tydzień 12)

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na zbliżającą się 7-dniową przerwę, podczas której przyjmowane są tabletki zawierające jedynie etynyloestradiol. Jednak odpowiednio dostosowując schemat dawkowania, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych, pod warunkiem, że przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki stosowano prawidłowe dawkowanie. W przeciwnym razie należy poinformować pacjentkę, że przez 7 kolejnych dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji oraz że powinna zaprzestać stosowania różowych tabletek złożonych i rozpocząć stosowanie białych tabletek zawierających jedynie etynyloestradiol z pominięciem tabletek, o których zapomniała w celu wywołania krwawienia z odstawienia. Następnie, pacjentka może rozpocząć nowy cykl stosowania Seasonique.

Pominięcie białych tabletek zawierających etynyloestradiol (tydzień 13.)

Zapomniane tabletki należy pominąć i kontynuować przyjmowanie kolejnych tabletek o zwykłej porze do momentu zużycia opakowania. Stosowanie dodatkowych zabezpieczeń antykoncepcyjnych nie jest potrzebne.

Jeśli u pacjentki nie wystąpiło krwawienie z odstawienia w trakcie 13. tygodnia (podczas przyjmowania białych tabletek zawierających etynyloestradiol), należy sprawdzić, czy kobieta jest w ciąży przed rozpoczęciem nowego cyklu 91-dniowego.

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku ciężkich objawów żołądkowo-jelitowych (np. wymiotów lub biegunki), wchłanianie może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne.

Jeżeli w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty, pacjentka powinna postąpić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pominięcia tabletki.

Jeśli pacjentka nie chce zmienić normalnego schematu stosowania tabletek, może przyjąć dodatkową różową tabletkę(i) z ostatniego rzędu (tydzień 12.).

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Seasonique u kobiet w wieku reprodukcyjnym poniżej 18 lat nie została ustalona.

Sposób podawania: podanie doustne

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących niżej wymienionych przypadkach. Jeżeli którykolwiek z podanych stanów wystąpi po raz pierwszy w trakcie stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu.

- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE)
 - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczone przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
 - Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
 - Rozległy zabieg chirurgiczny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
 - Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne lub przebyte (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
 - Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA)

- Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
- Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
- Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia
- Zapalenie trzustki lub występowanie w przeszłości takiej choroby, jeśli przebiegało z ciężką hipertriglicydemią
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej choroby wątroby, tak długo jak parametry czynności wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych
- Występowanie obecnie lub w przeszłości nowotworów wątroby (łagodnych lub złośliwych)
- Rozpoznanie lub podejrzenie wystąpienia nowotworu złośliwego zależnego od hormonów płciowych (np. narządów płciowych lub piersi)
- Niezdiagnozowane krwawienie z pochwy
- Stosowanie jednocześnie z produktem ziołowym zawierającym ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie produktu Seasonique z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir, parytaprewir, rytonawir, dazabuwir, glekaprewir z pibrentaswirem lub sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu Seasonique.

W razie pogorszenia, zaostżenia lub wystąpienia po raz pierwszy jakichkolwiek z wymienionych chorób lub czynników ryzyka, należy poradzić pacjentce kontakt z lekarzem w celu ustalenia, czy należy przerwać stosowanie Seasonique.

Choroby naczyniowe

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakiegokolwiek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimiat lub noretysteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Dane otrzymane z retrospektywnego kohortowego badania sugerują, że ryzyko ŻChZZ związane ze stosowaniem produktu leczniczego Seasonique może być 1,4 razy większe (HR 1,40, 95% PU 0,90 - 2,19) w porównaniu ze złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi lewonorgestrel stosowanymi w cyklu 28-dniowym. Dane sugerują, że ryzyko to może być większe u kobiet stosujących Seasonique jako pierwszą doustną antykoncepcję. Decyzję o zastosowaniu Seasonique należy podjąć wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu upewnienia się, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane ze złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, rozumie, jak jej obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz to, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest**

największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące o tym, że to ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub dłużej.

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jednak, ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Badania epidemiologiczne w grupie kobiet, które stosują złożone środki antykoncepcyjne (<50 µg etynyloestradiolu) wykazały, że w okresie roku, u około 6 do 12 kobiet na 10 000 rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Szacuje się, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel, u około 6¹ kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na okres roku u kobiet stosujących małe dawki złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

U pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. w żyłach i tętnicach wątrobowych, kręzkowych, nerkowych lub siatkówki.

Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Seasonique jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnych (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała [ang. body mass index, BMI] powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg chirurgiczny, jakkolwiek zabieg chirurgiczny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania tabletek (na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i nie wznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności

¹ Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w ciągu roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu Seasonique nie przzerwano odpowiednio wcześniej.
Pozytywny wywiad rodzinny (występowanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żylaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Ciąża i laktacja” patrz punkt 4.6).

Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować:

- obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

Objawy zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować:

- nagły napad niewyjaśnionego spłylenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłylenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

Jeżeli zamknięcie naczynia wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwiennego, udaru). Dane z retrospektywnego badania sugerują, że może istnieć większe ryzyko wystąpienia tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych związanych ze stosowaniem Seasonique w porównaniu ze stosowanymi w cyklu 28-dniowym hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi lewonorgestrel. Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Seasonique jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie tytoniu	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły tytoniu, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy zdecydowanie zachęcać do stosowania innej metody antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²);	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.
Pozytywny wywiad rodzinny (występowanie tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna

rokiem życia).	zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie zaburzenia krążenia mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania.
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy zaburzeń krążenia mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie twarzy, kończyn górnych lub dolnych, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności w mówieniu lub rozumieniu;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy wskazujące, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwinnym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

Objawy zawału mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction, MI) mogą być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, ucisku, ciężaru, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub duszność;
- przyspieszona lub nieregularna akcja serca.

Nowotwory

Niektóre badania epidemiologiczne wskazały, że długotrwałe stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (> 5 lat) może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy, jednakże trwają spory o zakres wpływu na te zmiany skutków zachowania seksualnego oraz innych czynników, takich jak wirus brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus*, HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że u kobiet aktualnie przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne nieznacznie zwiększa się względne ryzyko raka piersi (RR = 1,24). To zwiększone ryzyko zmniejsza się stopniowo w ciągu 10 lat po zaprzestaniu stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby rozpoznanych przypadków tej choroby u kobiet stosujących

aktualnie lub niedawno złożony hormonalny środek antykoncepcyjny jest niewielki wobec całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów wskazujących na związek przyczynowo-skutkowy. Obserwowany wzorzec zwiększonego ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u osób stosujących złożone środki antykoncepcyjne, biologicznego wpływu złożonych środków antykoncepcyjnych lub obu tych czynników jednocześnie. U kobiet, które stosowały złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, częściej rozpoznaje się raka piersi o mniejszym zaawansowaniu klinicznym w porównaniu z kobietami, które nigdy nie stosowały tych produktów.

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne w rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu łagodnych i, jeszcze rzadziej, złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do zagrażających życiu krwotoków w obrębie jamy brzusznej. Dlatego w rozpoznaniu różnicowym w razie wystąpienia silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, należy wziąć pod uwagę nowotwór wątroby.

Przy zastosowaniu większych dawek złożonych środków antykoncepcyjnych (50 µg etynyloestradiolu) zmniejsza się ryzyko nowotworu macicy i jajników.

Nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki hormonów.

Inne stany

Pacjentki z hipertriglicydemią lub takimi zaburzeniami w wywiadzie rodzinnym mogą być narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki podczas przyjmowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

U wielu kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne stwierdzano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego, jednakże rzadko ma to znaczenie kliniczne. Nagłe przerwanie stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego jest uzasadnione tylko w tych rzadkich przypadkach. Jeżeli w trakcie przyjmowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego istniejące wcześniej nadciśnienie tętnicze, stale podwyższone wartości ciśnienia tętniczego lub znaczny wzrost ciśnienia tętniczego nie odpowiada na leczenie przeciwnadciśnieniowe, należy odstawić złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. W uzasadnionych przypadkach można powrócić do stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, gdy terapia nadciśnienia tętniczego doprowadzi do normalizacji wartości ciśnienia.

Zarówno w okresie ciąży, jak i podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zgłaszano wystąpienie lub pogorszenie następujących stanów, choć nie potwierdzono jednoznacznie istnienia związku ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych: żółtaczka i (lub) świąd związane z cholestazą, kamica żółciowa, porfiria, tocząc rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, pemfigoid ciężarnych (*lac. Herpes gestationis*), otoskleroza związana z utratą słuchu.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego do momentu, aż wskaźniki czynności wątroby powrócą do normy. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z wystąpieniem cholestazy, które występowały w czasie przebytej ciąży lub podczas przyjmowania hormonów płciowych, wymaga zaprzestania stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Pomimo że złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na oporność obwodową insuliny oraz tolerancję glukozy, brak dowodów na to, że potrzebna jest zmiana trybu leczenia u pacjentów z cukrzycą, stosujących małe dawki złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych

(zawierających < 0,05 mg etynyloestradiolu). Jednakże kobiety z cukrzycą należy poddawać starannej obserwacji, szczególnie na początku stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego.

Podczas stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego obserwowano pogorszenie endogennej depresji, padaczki, choroby Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia okrężnicy.

Niezbyt często może wystąpić ostuda na skórze, zwłaszcza u kobiet z ostudą ciężarnych w wywiadzie. Kobiety z tendencją do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe w trakcie przyjmowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

Badania i konsultacje lekarskie

Przed rozpoczęciem lub powrotem do stosowania Seasonique należy zebrać pełny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) oraz sprawdzić czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie lekarskie, mając na uwadze przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Seasonique w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również poinformować pacjentkę o konieczności dokładnego zapoznania się z treścią ulotki i zastosowania się do zawartych w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny być oparte na obowiązujących wytycznych oraz dostosowane indywidualnie.

Należy poinformować pacjentkę, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia tabletki (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4.2) lub równoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kontrola cyklu

Podczas stosowania wszystkich złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie nieplanowane), zwłaszcza w pierwszych 3 miesiącach stosowania. Należy wykonać badania mające na celu wyjaśnienie przyczyn jakiegokolwiek nieregularnego krwawienia, jeśli krwawienie trwa nadal.

W badaniach klinicznych Seasonique zaplanowane krwawienie (z odstawienia) i (lub) plamienie pozostawało dość stałe w czasie, przy średnio 3-dniowym okresie krwawienia i (lub) plamienia na każdy 91-dniowy cykl.

Nieplanowane krwawienie i nieplanowane plamienie zmniejszało się podczas kolejnych 91-dniowych cykli.

Jeśli pojawia się nieplanowane plamienie lub krwawienie, należy poinstruować pacjentkę, aby kontynuowała stosowanie produktu według tego samego schematu. Jeśli krwawienie powtarza się lub jest długotrwałe, zaleca się, by pacjentka skonsultowała się ze swoim lekarzem.

Zwiększenie aktywności ALAT

Podczas badań klinicznych pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) leczonych produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny wystąpiło zwiększenie aktywności ALAT w surowicy wyższe ponad pięciokrotnie niż górna granica normy. Takie zwiększenie aktywności ALAT występowało istotnie częściej w podgrupie pacjentek przyjmujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Zaobserwowano również zwiększenie aktywności ALAT podczas podawania leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HCV zawierających glekaprewir z pibrentaswirem i sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem (patrz punkty 4.3. i 4.5). Seasonique zawiera laktozę. Pacjentki z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny stosować tego produktu.

Różowe tabletki Seasonique zawierają azowy barwnik - czerwień Allura AC (E129), który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy skonsultować informacje dotyczące stosowanych równocześnie leków w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji.

Wpływ innych produktów leczniczych na Seasonique

Interakcje pomiędzy złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i innymi lekami mogą prowadzić do krwawień nieplanowanych i (lub) zmniejszać skuteczność antykoncepcyjną. Poniższe interakcje zgłaszano w piśmiennictwie naukowym.

Metabolizm wątrobowy

Interakcje mogą wystąpić z lekami, które indukują enzymy mikrosomalne wątroby powodując wzrost klirensu hormonów płciowych (np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna, bosentan, wemurafenib oraz leki stosowane w HIV (np. rytonawir, newirapina) oraz możliwe, że także oksykarmazepina, topirammat, felbammat, gryzeofulwinę oraz produkty ziołowe zawierające dziurawiec (*Hypericum perforatum*)). Maksymalna indukcja enzymatyczna na ogół występuje w ciągu 10 dni, jednak może utrzymywać się przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Postępowanie

Pacjentki krótkotrwale przyjmujące którykolwiek produkt spośród wymienionych powyżej grup leków lub pojedynczą substancję czynną (leki indukujące enzymy wątrobowe) poza ryfampicyną powinny przejściowo, oprócz stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, stosować dodatkową metodę mechaniczną w trakcie oraz przez 7 dni po zakończeniu leczenia.

Pacjentki leczone ryfampicyną powinny - oprócz złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego - stosować dodatkową metodę mechaniczną podczas przyjmowania ryfampicyny oraz przez 28 dni po zakończeniu jej stosowania.

U kobiet poddanych długoterminowemu leczeniu za pomocą substancji czynnych indukujących enzymy wątrobowe zalecana jest inna skuteczna, niehormonalna metoda antykoncepcji.

Wpływ Seasonique na inne produkty lecznicze

Wykazano, że jednoczesne stosowanie złożonych środków antykoncepcyjnych i lamotryginy obniża poziom lamotryginy o około 50%. Ta interakcja może być spowodowana składnikiem estrogenowym ponieważ nie występuje podczas podawania samych progestagenów. U pacjentki już leczonej lamotryginą, konieczne może być ściśle monitorowanie kliniczne i dostosowanie dawki na początku

leczenia oraz przerwanie antykoncepcji. W innym wypadku, należy unikać rozpoczynania doustnej antykoncepcji podczas dostosowywania dawki lamotryginy.

Interakcje farmakodynamiczne

Skojarzone stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny, glekaprewir z pibrentaswirem lub sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem może zwiększyć ryzyko podwyższenia aktywności ALAT (patrz punkty 4.3. i 4.4).

Dlatego pacjentki, które stosują Seasonique muszą stosować inne metody zapobiegania ciąży (np. środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem terapii tymi lekami. Seasonique może być ponownie zastosowany po upływie 2 tygodni od zakończenia leczenia tymi lekami.

Badania laboratoryjne

Stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na wskaźniki biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, osoczowe stężenie białek (nośnikowych), np. globuliny wiążące kortykosteroidy oraz frakcji lipidów/lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepnięcia oraz fibrynolizy. Powyższe zmiany zazwyczaj utrzymują się w prawidłowym zakresie wartości laboratoryjnych.

Pacjentki stosujące terapię zastępczą hormonów tarczycy mogą wymagać podwyższonych dawek hormonu tarczycy ponieważ stężenia globulin wiążących hormony tarczycy w surowicy wzrastają podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Seasonique nie jest wskazany w okresie ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania Seasonique, należy natychmiast zaprzestać stosowania produktu.

Większość badań epidemiologicznych nie wykazało jednakże zwiększonego ryzyka wystąpienia wad u dzieci urodzonych przez kobiety przyjmujące złożone środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę ani jakiegokolwiek działania teratogennego po niezamierzonym przyjęciu tabletek antykoncepcyjnych w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały występowanie działań niepożądanych po zastosowaniu produktu podczas ciąży i w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Na podstawie tych danych uzyskanych u zwierząt nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych przez działanie hormonalne substancji czynnych. Jednakże, ogólne doświadczenie ze stosowaniem złożonych środków antykoncepcyjnych w czasie ciąży nie dostarczyło dowodów na zaistnienie działań niepożądanych u ludzi.

Podejmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Seasonique należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, ponieważ mogą one zmniejszać ilość kobiecego mleka oraz zmieniać jego skład. Dlatego zazwyczaj nie zaleca się stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, dopóki kobieta nie zaprzestanie

karmienia dziecka piersią. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiecego w okresie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Te ilości mogą wpływać na noworodka.

Płodność

Seasonique jest wskazany do zapobiegania ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie obserwowano wpływu złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Kluczowe badanie kliniczne, w którym określono bezpieczeństwo i skuteczność Seasonique było 12-miesięcznym, wielośrodkiem, otwartym badaniem, do którego włączono kobiety w wieku 18-40 lat, spośród których 1006 przyjęło co najmniej jedną dawkę Seasonique.

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi wymagającymi pomocy medycznej były nieregularne i (lub) ciężkie krwawienia z macicy, wzrost masy ciała i trądzik.

Dodatkowe działania niepożądane, zidentyfikowane po wprowadzeniu Seasonique do obrotu mają nieznaną częstość występowania.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/100$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>			zakażenia grzybicze, grzybicze zakażenie pochwy, bakteryjne zapalenie pochwy, zakażenie pęcherza, niezbyt żołądka i jelit, zapalenie zatok, zapalenie gardła, drożdżycy pochwy, zakażenie pochwy, zapalenie pochwy		
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i</i>			mastopatia, mięśniak macicy,		

<i>nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>			powiększenie mięśniaka macicy		
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			niedokrwistość		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>					reakcje nadwrażliwości
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>			zwiększenie apetytu, jadłowstręt, obniżenie apetytu, cukrzyca, insulinooporność		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		zmiany nastroju, obniżenie libido, depresja	drażliwość, niepokój, nasilona depresja, obniżenie nastroju, uczucie rozstroju, bezsenność, zaburzenia orgazmu, paranoja		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		ból głowy ¹ , migrena ²	zawroty głowy, przeczulica, niedoczulica		utrata przytomności
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>			zawroty głowy pochodzenia błędnikowego		
<i>Zaburzenia serca</i>			kołatanie serca, częstoskurcz		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>			uderzenia gorąca, nadciśnienie, nasilone nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna	Tętnicze zaburzenia zakrzepowozatorowe Żylna choroba zakrzepowozatorowa	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>			przekrwienie zatok	zatorowość płucna, zakrzepica płucna	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		nudności ³ , ból brzucha ⁴	wymioty, niestrawność, biegunka, zaparcia,		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			zapalenie pęcherzyka żółciowego,		

			kamica żółciowa		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		trądzik ⁵	wysypka, nieprawidłowy wzrost włosów, nieprawidłowa struktura włosa, utrata owłosienia, zaburzenia paznokci, nocne pocenie się, reakcja fotowrażliwości, przebarwienia skóry		alopecia
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			obrzęk obwodowy, ból pleców, skurcz mięśni, ból stawów, sztywność stawów, bóle mięśni, ból szyi		ból kończyn
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	metrorrhagia	menorrhagia, tkliwość piersi, bolesne krwawienie	suchość sromu i pochwy, skurcze macicy, ból piersi, nieregularne krwawienie, obrzmienie piersi, powiększenie piersi, dyspareunia, krwawienie po stosunku, upławy, wydzielina z piersi, świąd narządów płciowych, wysypka narządów płciowych, ból miednicy, jajniki policystyczne, zaburzenia sromu, dyskomfort sromu i pochwy		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>			zmęczenie, obrzęk ⁶ , ból, ból w klatce piersiowej, uczucie gorąca,		

			grypopodobne, złe samopoczucie, gorączka		
<i>Badania diagnostyczne</i>		wzrost masy ciała	wzrost ciśnienia krwi, wzrost lipidów, spadek masy ciała		

¹ w tym nasilony ból głowy i napięciowy ból głowy

² w tym nasilona migrena oraz migrena z aurą

³ w tym nasilone nudności

⁴ w tym wzdęcia, ból w górnej i dolnej części brzucha

⁵ w tym nasilenie trądziku

⁶ w tym obrzęk obwodowy

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, przemijającego ataku niedokrwinnego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej. Omówiono je szerzej w punkcie 4.4.

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne obserwowano następujące ciężkie działania niepożądane, które są omówione w punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Żylne choroby zakrzepowo-zatorowe
- Tętnicze choroby zakrzepowo-zatorowe
- Nadciśnienie tętnicze
- Nowotwory wątroby
- Depresja
- Występowanie lub nasilenie zdarzeń, których związek ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie jest jednoznaczny: choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, padaczka, migrena, mięśniak macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, pemfigoid ciężarnych (*łac. Herpes gestationis*), płasawica Sydenhama, hemolityczny zespół mocznicowy, żółtaczka cholestatyczna.
- Ostuda
- Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego do momentu, aż wskaźniki czynności wątroby powrócą do normy
- Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego

Częstość zdiagnozowanych przypadków raka piersi jest nieznacznie zwiększona wśród pacjentek stosujących hormonalny środek antykoncepcyjny. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby rozpoznanych przypadków tej choroby u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne jest niewielki wobec całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Nie jest znany związek przyczynowy ze stosowaniem złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz punkt 4.3 i 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel. + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak doniesień dotyczących poważnych skutków przedawkowania doustnych środków antykoncepcyjnych. Na podstawie ogólnego doświadczenia ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zidentyfikowano następujące objawy, które mogą wystąpić: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt. Nie ma antidotum, a leczenie jest objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, hormony antykoncepcyjne, progestageny i estrogeny, produkt złożony
Kod ATC: G03AA07

Całkowity wskaźnik Pearl (18-35 lat) wynosił: 0,76 (górną granicą dwustronnego przedziału ufności 95% 1,76)

Wskaźnik Pearl dla niepowodzenia metody (18-35 lat): 0,26 (górną granicą dwustronnego przedziału ufności 95% 0,80)

Całkowity wskaźnik Pearl (18-40 lat): 0,67 (górną granicą dwustronnego przedziału ufności 95% 1,56)

Efekt działania złożonych środków antykoncepcyjnych opiera się na interakcji pomiędzy różnymi czynnikami, których najważniejszy skutek uwidacznia się jako zahamowanie owulacji i zmiany w endometrium.

Seasonique to doustny produkt antykoncepcyjny o wydłużonym schemacie stosowania, który zaplanowane krwawienia z odstawienia zmniejsza do czterech wystąpień w ciągu roku. Dodatkowo, w trakcie ostatnich 7 dni wydłużonego schematu (Dni 85-91) stosuje się 10 mikrogramów etynyloestradolu zamiast placebo, by wzmocnić hamowanie pęcherzyków jajnikowych i obniżyć ryzyko owulacji, jednak nie wiadomo, do jakiego stopnia skuteczność antykoncepcyjna ulega modyfikacji.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań Seasonique w antykoncepcji na populacji dziecięcej (w celu uzyskania informacji dotyczącej zastosowania u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenia etynyloestradolu i lewonorgestrelu w osoczu występują po 2 godzinach od podania doustnego. Lewonorgestrel jest całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym (biodostępność blisko 100%) i nie podlega efektowi pierwszego przejścia. Etynyloestradol jest wchłaniany z przewodu pokarmowego, ale z powodu efektu pierwszego przejścia w śluzówce jelita i wątrobie, jego biodostępność wynosi w przybliżeniu 43%.

Stan stacjonarny

Podczas ciągłego stosowania Seasonique poziom lewonorgestrelu w surowicy wzrasta około 3-krotnie a etynyloestradiolu około 1,6-krotnie w Dniu 21. w porównaniu z Dniem 1. stosowania.

Dzienna ekspozycja na lewonorgestrel i etynyloestradiol w Dniu 21., odpowiadającym końcowi typowego 3-tygodniowego schematu antykoncepcji oraz w Dniu 84., na zakończenie rozszerzonego schematu była podobna, bez dalszej kumulacji leku.

Dystrybucja

Lewonorgestrel wiąże się w wysokim stopniu z białkami, zwłaszcza z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. *Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) i albuminą w surowicy. Etynyloestradiol jest w wysokim stopniu (około 95%), ale niespecyficznie wiązany przez albuminę w surowicy. Etynyloestradiol nie wiąże się do SHBG, ale indukuje wzrost stężeń SHBG w surowicy, co wpływa na względną dystrybucję lewonorgestrelu do innych frakcji białek (wzrost frakcji związanej z SHBG i spadek frakcji związanej z albuminą).

Metabolizm

Po wchłonięciu lewonorgestrel jest sprzężany w położeniu 17 β -OH z wytworzeniem siarczanu i w mniejszym stopniu glukuronidu w osoczu.

Efekt pierwszego przejścia etynyloestradiolu obejmuje tworzenie siarczanu 3-etynyloestradiolu w ścianie jelita, po czym następuje 2-hydroksylacja części pozostałego niezmienionego etynyloestradiolu przez enzym wątrobowy P-450 3A4. Różne hydroksylowane metabolity są poddawane dalszej metylacji i (lub) sprzężeniu.

Eliminacja

Około 45% lewonorgestrelu i jego metabolitów jest wydalane z moczem i około 32% jest wydalane z kałem, głównie jako koniugaty glukuronidowe. Okres półtrwania wydalania dla lewonorgestrelu po pojedynczej dawce Seasonique wynosił około 34 godzin.

Etynyloestradiol jest wydalany z moczem i kałem jako koniugat glukuronidowy i siarczanowy i podlega krążeniu wątrobowo-jelitowemu. Okres półtrwania wydalania dla etynyloestradiolu po pojedynczej dawce Seasonique wynosił około 18 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U zwierząt laboratoryjnych skutki stosowania lewonorgestrelu i etynyloestradiolu ograniczały się do tych związanych z rozpoznaniem działaniem farmakologicznym. W szczególności, badania toksycznego wpływu na reprodukcję ujawniają efekt embriotoksyczny i fetotoksyczny u zwierząt. Przedkliniczne dane dla etynyloestradiolu i lewonorgestrelu nie ujawniają szczególnego ryzyka dla ludzi na podstawie badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, a genotoksyczność i potencjalne działanie rakotwórcze nie wskazują na żadne szczególne zagrożenie dla człowieka. Należy jednak pamiętać, że steroidy płciowe mogą pobudzać wzrost pewnych hormonozależnych tkanek i guzów.

Ocena ryzyka dla środowiska (ang. *Environmental Risk Assessment, ERA*)

Badania oceniające oddziaływania na środowisko wykazały, że związki zawierające etynyloestradiol mogą stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego, zwłaszcza dla ryb (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Różowe tabletki powlekane:

Rdzeń tabletki:

Laktoza bezwodna

Hypromeloza

Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 3 cP
Hypromeloza 6 cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Czerwień Allura AC, lak (E129)
Polisorbat 80
Błękit brylantowy FCF, lak (E133)

Białe tabletki powlekane:

Rdzeń tabletki:

Laktoza bezwodna
Polakrylina potasowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Tytanu dwutlenek (E171)
Polidekstroza
Hypromeloza 3 cP
Hypromeloza 6 cP
Triacetyna
Hypromeloza 50 cP
Makrogol 8000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera 91 tabletek powlekanych (84 różowe tabletki i 7 białych tabletek) w trzech blistrach: 2 x 28 różowych tabletek powlekanych (Miesiąc 1 i Miesiąc 2) + 1 x (28 różowych tabletek powlekanych + 7 białych tabletek powlekanych) (Miesiąc 3).

Trzy blistry PVC/TE/PVDC/Aluminium, opakowane pojedynczo w saszetki z folii i umieszczone w tekturowym pudełku z ulotką..

Białe tabletki są umieszczone w piątym (ostatnim) rzędzie w trzecim blistrze. Tylko trzeci blister zawiera pięć rzędów tabletek i ma prostokątny kształt.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego do stosowania

Dotyczy wszelkich produktów zawierających etynyloestradiol - produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego (patrz punkt 5.3). Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22353

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.03.2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.04.2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.2023