

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Seasonique 0,15 mg/0,03 mg + 0,01 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ružičasta filmom obložena tableta sadrži 0,15 mg levonorgestrela i 0,03 mg etinilestradiola.

Jedna bijela filmom obložena tableta sadrži 0,01 mg etinilestradiola

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka ružičasta filmom obložena tableta sadrži: 63,02 mg laktoze i 0,169 mg boje *Allura red* (E129).

Svaka bijela filmom obložena tableta sadrži: 69,20 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Levonorgestrel/etinilestradiol tablete su ružičaste, okrugle, bikonveksne tablete, promjera oko 5,7 mm, s oznakom „172“ na jednoj i „T“ na drugoj strani tablete.

Etinilestradiol tablete su bijele, okrugle, bikonveksne tablete, promjera oko 5,7 mm, s oznakom „173“ na jednoj i „T“ na drugoj strani tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

Kod donošenja odluke o propisivanju lijeka Seasonique treba uzeti u obzir čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE), te visinu rizika od VTE kod uzimanja lijeka Seasonique u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Seasonique je oralni kontraceptiv s produljenim režimom uzimanja. Tablete se uzimaju kontinuirano tijekom razdoblja od 91 dan. Sa svakim sljedećim pakiranjem za razdoblje od 91 dan počinje se dan nakon uzimanja zadnje tablete iz prethodnog pakiranja.

Seasonique se sastoji od 84 tablete koje su kombinacija 0,15 mg levonorgestrela i 0,03 mg etinilestradiola te 7 tableta od 0,01 mg etinilestradiola.

##### *Kako uzimati Seasonique*

Tablete treba uzimati kontinuirano tijekom razdoblja od 91 dan. Jednu tabletu treba uzeti peroralno svaki dan u isto vrijeme, u skladu s redoslijedom navedenim na blisteru.

Po jedna ružičasta tableta koja sadrži levonorgestrel i etinilestradiol uzima se svaki dan tijekom 84 uzastopna dana. Nakon toga se uzima po jedna bijela tableta etinilestradiola tijekom 7 dana, unutar kojih obično dolazi do prijelomnog krvarenja.

#### *Kako početi uzimati Seasonique*

Tablete se moraju uzimati svaki dan u otprilike isto vrijeme, s malo tekućine ako je potrebno, u skladu s redosljedom navedenim na blisteru. Svaki dan se kontinuirano uzima po jedna tableta tijekom razdoblja od 91 dan. Tijekom 84 uzastopna dana treba uzeti po jednu ružičastu tabletu dnevno, a nakon toga tijekom 7 uzastopnih dana po jednu bijelu tabletu. Predviđeno prijelomno krvarenje treba se javiti tijekom 7 dana primjene bijelih tableta.

Svaki sljedeći ciklus od 91 dan nastavlja se na prethodni bez prekida, a započinje na isti dan u tjednu na koji je pacijentica počela uzimati prvu dozu tableta te se nastavlja po istom rasporedu.

- Uzimanju ne prethodi hormonska kontracepcija (u prethodnom mjesecu)

Žena treba početi uzimati tablete prvog dana prirodnog menstrualnog ciklusa (tj. prvi dan menstrualnog krvarenja). Žena može početi uzimati Seasonique kasnije (tj. 2. do 5. dan ciklusa), ali joj je u tom slučaju potrebno savjetovati da dodatno koristi mehaničku kontracepciju tijekom prvih 7 dana uzimanja tableta.

- Prijelaz s drugog kombiniranog hormonskog kontraceptiva (kombinirani oralni kontraceptiv (KOK), vaginalni prsten, transdermalni flaster)

Žena treba početi uzimati Seasonique dan nakon uzimanja zadnje aktivne tablete (zadnje tablete s djelatnom tvari) prethodnog KHK-a. U slučaju da je žena prethodno upotrebljavala vaginalni prsten ili transdermalni flaster, Seasonique treba početi uzimati na dan uklanjanja prstena ili flastera, a najkasnije kada je termin zamijene novim prstenom ili flasterom.

- Prijelaz s kontraceptiva koji sadrži samo progesteron (progesteronske kontracepcijske tablete, injekcija, implantat) ili s intrauterinog sustava (IUS) koji otpušta progesteron

Žena može prijeći na uzimanje Seasonique bilo koji dan u tjednu nakon uzimanja progesteronske kontracepcijske tablete (na dan uklanjanja implantata ili IUS-a te kad je sljedeći termin za primjenu injekcije), ali joj je u svim tim slučajevima potrebno savjetovati da tijekom prvih 7 dana uzimanja tableta upotrebljava i dodatnu mehaničku kontracepciju.

- Nakon pobačaja u prvom tromjesečju

Žena može odmah početi uzimati Seasonique. U ovom slučaju nije potrebno upotrebljavati dodatnu kontracepciju.

- Nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju

Ženi treba savjetovati da počne uzimati Seasonique 21 do 28 dana nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju. Ako počne s kasnijom primjenom, tijekom prvih 7 dana primjene tableta treba upotrebljavati i dodatnu mehaničku kontracepciju. Ako je žena već imala spolne odnose, prije nego što počne uzimati KHK treba isključiti mogućnost trudnoće ili pričekati prvo menstrualno krvarenje.

Treba uzeti u obzir povećan rizik od venske tromboembolije tijekom postporodajnog razdoblja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6).

Za žene koje doje vidjeti dio 4.6.

### *Postupak u slučaju propuštenih tableta*

Pouzdanost kontracepcije može biti smanjena ako je korisnica zaboravila uzeti ružičaste tablete, a osobito ako zaboravi uzeti prve tablete iz blister pakiranja.

Ako je korisnica zaboravila uzeti jednu ružičastu tabletu, te se tog sjeti unutar 12 sati od uobičajenog vremena primjene, odmah treba uzeti propuštenu tabletu te nastaviti uzimati sve naredne tablete u uobičajeno vrijeme.

Ako je prošlo više od 12 sati od uobičajenog vremena primjene, a korisnica se sjeti kako je zaboravila uzeti jednu ili nekoliko ružičastih tableta, kontracepcijska zaštita može biti smanjena. Postupak u slučaju propuštenih tableta može se zasnivati na dva osnovna pravila:

1. uzimanje tableta nikada ne smije biti prekinuto na dulje od 7 dana
2. potrebno je 7 dana neprekinutog uzimanja tableta da bi se održala primjerena supresija osi hipotalamus-hipofiza-ovariji.

U skladu s time, ženama se u svakodnevnoj praksi može dati sljedeći savjet:

#### *Propuštene ružičaste tablete levonorgestrela/etinilestradiola*

- Tijekom 1. – 7. dana (prvi tjedan uzimanja)

Žena treba uzeti zadnju propuštenu ružičastu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete istovremeno. Zatim nastavlja uzimati daljnje tablete u uobičajeno vrijeme. Uz to treba koristiti mehaničku metodu kontracepcije, kao što je kondom, tijekom sljedećih 7 dana. Ako je žena imala spolni odnos u prethodnih 7 dana, potrebno je razmotriti mogućnost trudnoće. Što se više tableta propusti i što se to dogodi bliže fazi uzimanja bijelih tableta, to je veći rizik od trudnoće.

- Tijekom 8. – 77. dana (2. – 11. tjedan uzimanja)

Žena treba uzeti zadnju propuštenu ružičastu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete istovremeno. Zatim nastavlja uzimati daljnje tablete u uobičajeno vrijeme. Pod uvjetom da je žena ispravno uzimala tablete tijekom 7 dana prije nego što je prvi put propustila uzeti tabletu, nema potrebe za korištenjem dodatne zaštitne kontracepcije. Međutim, ako je propustila uzeti više od 1 tablete, ženi treba savjetovati da koristi dodatnu zaštitu tijekom 7 dana.

- Tijekom 78. – 84. dana (12. tjedan uzimanja)

Rizik od smanjene pouzdanosti naglo se povećava s približavanjem razdoblja od 7 dana u kojem se uzimaju tablete koje sadrže samo etinilestradiol. Međutim, smanjenje kontracepcijske zaštite i dalje se može spriječiti prilagodbom rasporeda uzimanja tableta. Nema potrebe za korištenjem dodatnih mjera kontracepcije, pod uvjetom da je žena ispravno uzela sve tablete tijekom 7 dana prije nego što je prvi put propustila uzeti tabletu. Ako to nije slučaj, treba koristiti dodatnu zaštitu tijekom sljedećih 7 dana i treba prestati uzimati ružičaste kombinirane tablete te uzeti bijelu tabletu koja sadrži samo etinilestradiol, minus tablete koje je propustila uzeti, kako mi izazvala prijelomno krvarenje. Nakon toga može početi s novim ciklusom uzimanja tableta Seasonique.

#### *Propuštene bijele tablete etinilestradiola (13. tjedan)*

Ako je žena zaboravila uzeti tablete, treba ih propustiti i nastaviti uzimati daljnje tablete u uobičajeno vrijeme dok ne potroši cijelo pakiranje. Nisu potrebne dodatne kontracepcijske mjere.

Ako žena ne dobije prijelomno krvarenje tijekom 13. tjedna (dok uzima bijele tablete etinilestradiola), treba isključiti mogućnost trudnoće prije nego što započne novi ciklus uzimanja tableta u trajanju od 91 dan.

#### *Savjet u slučaju probavnih smetnji*

U slučaju teških probavnih smetnji (npr. povraćanja ili proljeva), apsorpcija može biti nepotpuna te stoga treba poduzeti dodatne kontracepcijske mjere.

Ako žena povraća unutar 3 do 4 sata nakon što je uzela tabletu, treba se držati savjeta za slučaj propuštanja tableta.

Ako žena ne želi promijeniti svoj uobičajeni raspored uzimanja tableta, može uzeti dodatnu ružičastu(e) tabletu(e) iz zadnjeg reda (12. tjedan).

#### *Pedijatrijska populacija*

Djelotvornost i sigurnost lijeka Seasonique u žena reproduktivne dobi koje su mlađe od 18 godina nisu utvrđene.

Način primjene: kroz usta

### **4.3. Kontraindikacije**

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK) ne smiju se koristiti u sljedećim stanjima navedenima u nastavku teksta. Ako se navedena stanja po prvi put pojave tijekom primjene KHK-a, njihova primjena se mora odmah prekinuti.

- Prisutnost rizika od venske tromboembolije (VTE)
  - Venska tromboembolija – prisutna VTE (na antikoagulansima) ili VTE u povijesti bolesti (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE])
  - Poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je rezistencija na aktivirani protein C, (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S.
  - Veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4).
  - Visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4).
  
- Prisutnost rizika od arterijske tromboembolije (ATE)
  - Arterijska tromboembolija – postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pectoris)
  - Cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA)
  - Poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant).
  - Migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti.
  - Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti većeg broja čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4) ili jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je:
    - šećerna bolest s krvožilnim simptomima
    - teška hipertenzija
    - teška dislipoproteinemija.
  
- Postojeći pankreatitis ili pankreatitis u anamnezi povezan s teškom hipertrigliceridemijom
- Postojeća teška jetrena bolest ili teška jetrena bolest u anamnezi, sve dok vrijednosti testova funkcije jetre ne budu unutar granica normale

- Postojeći tumor jetre ili tumori jetre u anamnezi (benigni ili maligni)
- Poznate ili suspektne maligne bolesti na koje utječu spolni hormoni (npr. genitalnih organa ili dojki)
- Nedijagnosticirano vaginalno krvarenje
- U kombinaciji s biljnim lijekom gospina trava (*Hypericum perforatum*)
- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Seasonique je kontraindiciran za istovremenu primjenu s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glekaprevir/pibrentasvir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Upozorenja

Ako je prisutno neko od niže navedenih stanja ili čimbenika rizika, potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti lijeka Seasonique.

U slučaju pogoršanja, egzacerbacije ili prve pojave nekog od navedenih stanja ili čimbenika rizika, ženi treba savjetovati da se obrati svom liječniku kako bi utvrdio treba li prekinuti primjenu lijeka Seasonique.

##### Krvožilni poremećaji

##### **Rizik od venske tromboembolije (VTE)**

Primjena bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK-a) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kad se ne primjenjuje. **Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su s najnižim rizikom od VTE. Podaci iz retrospektivnog kohortnog ispitivanja ukazuju da bi rizik od VTE povezan s lijekom Seasonique mogao biti 1,4 puta veći (HR 1,40, 95% CI 0,90 - 2,19) u usporedbi s KHK-ima koji sadrže levonorgestrel i koriste se u 28-dnevnom ciklusu. Podaci ukazuju da se ovaj rizik može dodatno povećati kod žena koje koriste Seasonique kao prvu oralnu kontracepciju. Odluku o primjeni lijeka Seasonique treba donijeti samo nakon razgovora sa ženom kako bi se potvrdilo da razumije koliki je rizik od VTE uz KHK-e i kako njezini trenutno prisutni čimbenici rizika utječu na taj rizik, te da je njezin rizik od VTE najviši tijekom prve godine primjene. Neki dokazi također pokazuju da je taj rizik povećan kad se KHK-i ponovno počnu primjenjivati nakon stanke u trajanju od 4 ili više tjedana.**

Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne primjenjuju KHK-e i nisu trudne razvit će VTE u razdoblju od godinu dana. Međutim, u pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, ovisno o njezinim postojećim čimbenicima rizika (vidjeti niže).

Epidemiološka ispitivanja u žena koje uzimaju nisku dozu kombiniranih oralnih kontraceptiva (<50 µg etinilestradiola) pronašla su da će između oko 6 i 12 žena na njih 10 000 razviti VTE u godinu dana.

Od 10 000 žena koje uzimaju KHK koji sadrži levonorgestrel, njih približno 6<sup>1</sup> razvit će VTE u godinu dana.

Broj slučajeva VTE u godinu dana uz nisku dozu KHK-a manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće ili postporođajnog razdoblja.

VTE može imati fatalni ishod u 1-2% slučajeva.

<sup>1</sup> Srednja točka raspona od 5-7 na 10 000 žena-godina, na temelju relativnog rizika kod uzimanja KHK-a koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja koji iznosi približno 2,3 do 3,6.

Iznimno rijetko, kod korisnica KHK-a zabilježena je tromboza u drugim krvnim žilama, npr. jetrenim, mezenteričnim, bubrežnim ili retinalnim venama i arterijama.

### **Čimbenici rizika za VTE**

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija u korisnica KHK-a može biti znatno povećan u žena s dodatnim čimbenicima rizika, osobito ako je prisutan veći broj čimbenika rizika (vidjeti tablicu).

Seasonique je kontraindiciran u žena s većim brojem čimbenika rizika zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik od VTE. Ako se smatra da je ravnoteža koristi i rizika negativna, ne smije se propisati KHK (vidjeti dio 4.3).

**Tablica: Čimbenici rizika za VTE**

<b>Čimbenik rizika</b>	<b>Napomena</b>
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase.  Osobito je važno razmotriti jesu li prisutni i drugi čimbenici rizika.
Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu flastera/tablete/prstena (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, najmanje 4 tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu 2 tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbjegla neplanirana trudnoća.  Ako primjena lijeka Seasonique nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti antitrombotsko liječenje.
Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom >4 sata također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika	
Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a
Druga zdravstvena stanja povezana s VTE	Karcinom, sistemski lupus eritematodes, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života

Nema konsenzusa o mogućoj ulozi varikoznih vena i superficijalnog tromboflebitisa u nastanku ili napredovanju venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir povećani rizik od tromboembolije u trudnoći, a osobito u razdoblju 6 tjedana babinja (za informacije o „Trudnoći i dojenju“ vidjeti dio 4.6).

### **Simptomi VTE (duboke venske tromboze i plućne embolije)**

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju KHK.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili oticanje duž vene na nozi;
- bol ili osjetljivost noge koja se može osjećati samo pri stajanju ili hodanju,
- povećana toplina zahvaćene noge; crvenilo ili promjena boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadni nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja;
- iznenadni kašalj koji može biti povezan s hemoptizom;
- oštra bol u prsištu;
- jaka ošamućenost ili omaglica;
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Neki od ovih simptoma (npr. „nedostatak zraka“, „kašalj“) nisu specifični i mogu se pogrešno zamijeniti za uobičajenije ili manje teške događaje (npr. infekciju dišnih puteva).

Drugi znakovi okluzije krvne žile mogu uključivati: iznenadnu bol, oticanje i plavičastu obojanost ekstremiteta.

Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolne zamućenosti vida koja može napredovati do gubitka vida. Ponekad gubitak vida nastupa gotovo trenutačno.

### **Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)**

Epidemiološka ispitivanja povezala su primjenu KHK-a s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnog incidenta (npr. tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar). Podaci iz longitudinalnog retrospektivnog ispitivanja ukazuju da može postojati veći rizik od ATE povezanih s lijekom Seasonique u usporedbi s 28-dnevnim KHK-ima koji sadrže levonorgestrel. Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

### **Čimbenici rizika za ATE**

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta u korisnica KHK-a povećan je u žena s čimbenicima rizika (vidjeti tablicu). Seasonique je kontraindiciran ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik. Ako se ravnoteža koristi i rizika smatra negativnom, ne smije se propisati KHK (vidjeti dio 4.3).

**Tablica: Čimbenici rizika za ATE**

<b>Čimbenik rizika</b>	<b>Napomena</b>
Povećana dob	Osobito iznad 35. godine
Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti kombiniranu hormonsku kontracepciju. Ženama u dobi iznad 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da odaberu drugačiju metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Pretilost (indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa

**H A L M E D**  
04 - 08 - 2021  
**ODOBRENO**

	tjelesne mase.  Osobito važno kod žena s dodatnim čimbenicima rizika
Pozitivna obiteljska anamneza (arterijska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine života).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o uporabi bilo kojeg KHK-a
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene KHK-a (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlogom trenutačnog prekida primjene
Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i fibrilacija atrijska, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematosus.

### **Simptomi ATE**

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju KHK.

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela;
- iznenadne poteškoće s hodanjem, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
- iznenadnu smetenost, otežan govor ili razumijevanje;
- iznenadne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka;
- iznenadna, jaka ili dugotrajna glavobolja bez poznatog uzroka;
- gubitak svijesti ili nesvjestica sa ili bez napadaja.

Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataki (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, težinu, osjećaj stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti;
- nelagoda koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac;
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje;
- znojenje, mučnina, povraćanje ili omaglica;
- izrazita slabost, anksioznost ili nedostatak zraka;
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

### **Tumori**

Povećani rizik od karcinoma vrata maternice tijekom dugotrajne primjene KHK-a (> 5 godina) zabilježen je u nekim epidemiološkim ispitivanjima, ali i dalje je kontradiktorno u kojoj se mjeri ti nalazi mogu pripisati zbunjujućim učincima spolnog ponašanja i drugim čimbenicima poput humanog papilloma virusa (HPV).

Metaanalizom 54 epidemiološka ispitivanja zabilježeno je da je relativni rizik od razvoja raka dojke malo povećan (RR = 1,24) u žena koje trenutno uzimaju KHK. Taj se dodatni rizik postupno povlači tijekom razdoblja od 10 godina nakon prestanka njihove primjene. Budući da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, veći broj dijagnosticiranih slučajeva raka dojke u žena koje trenutno uzimaju ili su nedavno uzimale kombinirane oralne kontraceptive nizak je u odnosu na cjelokupni rizik od raka dojke. Ta ispitivanja ne daju dokaze o uzročno-posljedičnim vezama. Razlog uočenog obrasca povećanja rizika može se nalaziti u ranijoj dijagnozi raka dojke u korisnicima KHK-a, biološkim učincima KHK-a ili kombinaciji ta dva čimbenika. Rak dojke dijagnosticiran u žena koje su bilo kad uzimale KHK obično je u klinički ranijem stadiju nego u žena koje nikad nisu uzimale KHK.



Benigni tumori jetre rijetko su zabilježeni u žena koje uzimaju KHK, a maligni tumori jetre još rjeđe. Ti su tumori u izoliranim slučajevima doveli do krvarenja u abdomenu opasnih po život. Pri postavljanju diferencijalne dijagnoze u žena koje uzimaju KHK, a u kojih se jave jaka bol u gornjem abdomenu, povećana jetra ili znakovi krvarenja u abdomenu, treba uzeti u obzir postojanje tumora jetre.

Kod primjene visoko-doziranih KHK (50 mikrograma etinilestradiola), rizik od raka endometrija i jajnika je smanjen. Još nije potvrđeno je li to slučaj i s nisko-doziranim KHK-om.

### **Druga stanja**

Kada uzimaju KHK, žene s hipertrigliceridemijom ili hipertrigliceridemijom u obiteljskoj anamnezi mogu imati povećan rizik od pankreatitisa .

Iako je u mnogo žena koje uzimaju KHK zabilježen manji porast krvnog tlaka, rijetko je zabilježen klinički značajan porast krvnog tlaka. Samo je u ovim rijetkim slučajevima opravdano odmah prekinuti uzimanje KHK-a. Ako tijekom uzimanja KHK-a u žena s od prije postojećom hipertenzijom kontinuirano povišene vrijednosti krvnog tlaka ili značajan porast tlaka ne reagiraju odgovarajuće na antihipertenzivnu terapiju, potrebno je prekinuti primjenu KHK-a. Ako se smatra prikladnim, može se nastaviti s uzimanjem ako se antihipertenzivnom terapijom postignu normalne vrijednosti krvnog tlaka.

Za sljedeća je stanja zabilježeno da se javljaju ili pogoršavaju i u trudnoći i kod primjene KHK-a, no dokazi povezanosti s KHK-om nisu dostatni za donošenje zaključka: žutica i/ili svrbež povezan s kolestazom, žučni kamenci, porfirija, sistemski eritemski lupus, hemolitičko-uremički sindrom, Sydenhamova koreja, gestacijski herpes, gubitak sluha povezan s otosklerozom.

Egzogeni estrogene mogu inducirati ili pogoršati simptome nasljednog ili stečenog angioedema.

Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid primjene KHK-a dok se pokazatelji jetrenih funkcija ne normaliziraju. Ponavljanje kolestatske žutice i/ili svrbeža povezanog s kolestazom, stanja koja su se prethodno javila tijekom trudnoće ili tijekom prethodne primjene spolnih hormona, zahtijevaju prekid uzimanja KHK-a.

Premda KHK-i mogu djelovati na perifernu inzulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze, nema dokaza da je potrebno mijenjati terapijski režim kod žena sa šećernom bolesti koje koriste nisko-dozirane KHK-e (koji sadrže manje od 0,05 mg etinilestradiola). Ipak, žene sa šećernom bolesti trebaju biti pod strogim nadzorom, osobito na početku uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Pogoršanje endogene depresije, epilepsije, Chronove bolesti i ulceroznog kolitisa zabilježeno je tijekom primjene KHK-a.

Povremeno se mogu javiti kloazme, posebno u žena s anamnezom trudničkih kloazmi. Žene sklone kloazmama trebaju izbjegavati izlaganje sunčevoj svjetlosti ili ultraljubičastom zračenju tijekom uzimanja KHK-a.

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8). Depresija može biti ozbiljna te je poznato da predstavlja rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. U slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući razdoblje ubrzo nakon početka liječenja, ženama je potrebno savjetovati da se obrate liječniku.

### **Medicinski pregled/savjetovanje**

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja lijeka Seasonique potrebno je uzeti cjelokupnu povijest bolesti (uključujući obiteljsku anamnezu) i isključiti trudnoću. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, rukovodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4). Važno je ženi

obratiti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući i rizik povezan s lijekom Seasonique u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima, na simptome VTE i ATE, poznate čimbenike rizika i što učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženi također treba savjetovati da pažljivo pročita uputu za korisnice i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda trebaju se temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i biti prilagođeni pojedinoj ženi.

Ženama treba objasniti da hormonski kontraceptivi ne štite od infekcije HIV-om (AIDS-a) i drugih spolno prenosivih bolesti.

### **Smanjena djelotvornost**

Djelotvornost KHK-a može biti smanjena u slučaju propuštenih aktivnih tableta (vidjeti dio 4.2.), gastrointestinalnih smetnji (vidjeti dio 4.2.) ili istodobne primjene nekih lijekova (vidjeti dio 4.5).

### **Smanjena kontrola ciklusa**

Tijekom primjene svih KHK-a mogu se javiti nepravilna krvarenja (točkasto (spotting) ili probojno krvarenje), osobito tijekom prva 3 mjeseca primjene. Ako ne prestaje, nepravilno krvarenje treba istažiti.

U kliničkim ispitivanjima Seasonique filmom obloženih tableta, predviđeno (prijelomno) krvarenje i/ili točkasto krvarenje ostali su tijekom vremena prilično konstantni, s krvarenjem i/ili točkastim krvarenjem prosječnog trajanja od 3 dana u svakom ciklusu od 91 dan.

Nepredviđeno krvarenje i nepredviđeno točkasto krvarenje smanjuju se tijekom uzastopnih ciklusa od 91 dan.

U slučaju nepredviđenog krvarenja ili točkastog krvarenja ženu treba savjetovati da nastavi s istim režimom uzimanja. Ako je krvarenje ustrajno ili produljeno, ženi treba savjetovati da razgovara sa svojim liječnikom.

### **Povećanje ALT**

Tijekom kliničkih ispitivanja s bolesnicima liječenih zbog hepatitis C virusne infekcije, s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, s ili bez ribavirina, povišenje vrijednosti transaminaza (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normale, bilo je značajno češće kod žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, poput kombiniranih hormonskih kontraceptiva (KHK). Povišenje razine ALT-a također je zabilježeno uz primjenu antivirusnih lijekova za liječenje virusom hepatitisa C (HVC) koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir i sofobuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Seasonique tablete sadrže laktozu. Žene s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Seasonique ružičaste tablete također sadrže azo boju *Allura red* (E129) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Treba pročitati upute o istodobnoj primjeni drugih lijekova radi utvrđivanja mogućih interakcija.

### **Utjecaj drugih lijekova na Seasonique**

Interakcije između oralnih kontraceptiva i ostalih lijekova mogu dovesti do probojnog krvarenja i/ili neučinkovitosti kontraceptiva. U literaturi su zabilježene sljedeće interakcije.

### Jetreni metabolizam

Mogu se javiti interakcije s lijekovima koji induciraju jetrene enzime što može dovesti do povećanog klirensa spolnih hormona (npr. fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin, bosentan, vemurafenib i lijekovi za liječenje HIV-a (npr. ritonavir, nevirapin), a moguće i okskarbazepin, topiramet, felbamat, grizeofulvin i pripravci koji sadrže biljni lijek gospinu travu (*Hypericum perforatum*)). Maksimalna indukcija enzima uglavnom se vidi za desetak dana te može trajati najmanje 4 tjedna nakon prekida uzimanja lijeka.

### Liječenje

Ženama koje kratko vrijeme uzimaju bilo koji od prethodno navedenih skupina lijekova ili pojedinačne djelatne tvari (lijek koji inducira jetreni enzim), osim rifampicina, potrebno je savjetovati da dodatno uz KHK privremeno trebaju koristiti mehaničku kontracepciju tj. tijekom perioda istodobnog uzimanja lijeka i još 7 dana nakon prestanka terapije tim lijekovima.

Žene liječene rifampicinom, uz KHK trebaju koristiti dodatnu mehaničku kontracepciju za vrijeme primjene rifampicina, kao i 28 dana nakon prestanka terapije.

Ženama na dugotrajnoj terapiji djelatnim tvarima koji induciraju jetrene enzime preporučuje se neka druga pouzdanu nehormonsku metodu kontracepcije.

### Utjecaj lijeka Seasonique na druge lijekove

Pokazalo se da istodobna primjena KHK-a i lamotrigina smanjuje razinu lamotrigina za oko 50 %. Ta interakcija bi se mogla pripisati estrogenskoj komponenti jer se ne javlja pri primjeni isključivo progestagena. Pacijentice koje se već liječe lamotriginom treba pažljivo nadzirati te na početku može biti potrebno prilagoditi dozu i prekinuti primjenu kontraceptiva. Obratno, treba izbjegavati započinjanje uzimanja oralnih kontraceptiva tijekom titracije doze lamotrigina.

### Farmakodinamičke interakcije

Istovremena primjena lijekova koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, s ili bez ribavirina, glekaprevir/pibrentasvir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir može povećati rizik od povećanja vrijednosti ALT (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Stoga, korisnice lijeka Seasonique moraju naći neku drugu metodu kontracepcije (npr. kontracepciju koja sadrži samo progesteron ili nehormonske metode kontracepcije) prije početka terapije ovim režimima liječenja. Ponovno se Seasonique može početi uzimati dva tjedna nakon prestanka terapije navedenim režimima liječenja.

### Laboratorijske pretrage

Upotreba KHK-a može promijeniti rezultate nekih laboratorijskih pretraga, uključujući biokemijske parametre jetre, štitnjače, funkcije nadbubrežne žlijezde i bubrega, koncentracije proteina (nosača) u plazmi, npr. globulina koji veže kortikosteroide i lipidnih/lipoproteinskih frakcija, parametre metabolizma ugljikohidrata i parametre zgrušavanja i fibrinolize. Promjene se uglavnom zadržavaju unutar normalnog laboratorijskog raspona.

U žena koje uzimaju nadomjesne hormone štitnjače mogu biti potrebne njihove povećane doze jer se serumske koncentracije globulina koji veže tireoidne hormone povećavaju kod primjene KHK-a.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Seasonique nije indiciran tijekom trudnoće.

U slučaju da dođe do trudnoće tijekom primjene Seasonique tableta, njihovo uzimanje treba odmah

prekinuti.

Opsežnim epidemiološkim ispitivanjima nije otkriven povećan rizik od prirodnih mana u djece čije su majke uzimale KHK prije trudnoće, niti teratogeno djelovanje nenamjerno uzetih KHK-a tijekom trudnoće.

U ispitivanjima na životinjama zabilježene su nuspojave tijekom trudnoće i dojenja (vidjeti dio 5.3). Na osnovi tih rezultata ispitivanja na životinjama, ne mogu se isključiti nuspojave kao posljedica hormonskog djelovanja djelatnih tvari. Međutim, opće iskustvo s primjenom KHK-a tijekom trudnoće nije pružilo dokaze o neželjenim učincima u ljudi.

Povećani rizik od VTE tijekom postporođajnog razdoblja mora se uzeti u obzir pri ponovnom početku primjene lijeka Seasonique (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

### Dojenje

KHK-i mogu utjecati na dojenje jer mogu smanjiti količinu i sastav majčinog mlijeka. Stoga se uporaba KHK-a, općenito, ne bi trebala preporučati dok majka u potpunosti ne prestane dojiti. Manje količine kontracepcijskih steroida i/ili njihovih metabolita mogu se izlučiti u majčino mlijeko tijekom uzimanja KHK-a. Te količine mogu djelovati na dijete.

### Plodnost

Seasonique je indiciran za sprečavanje trudnoće.

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Nisu primijećeni učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima u korisnika KHK-a.

## **4.8. Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Pivotalno kliničko ispitivanje kojim se procjenjivala sigurnost i djelotvornost Seasonique filmom obloženih tableta trajalo je 12 mjeseci. To je bilo randomizirano, multicentrično otvoreno ispitivanje koje je uključivalo žene u dobi od 18 do 40 godina, od kojih je 1006 uzelo najmanje jednu dozu Seasonique filmom obloženih tableta.

Najčešće zabilježene nuspojave nastale primjenom bile su nepravilno i/ili jako krvarenje iz maternice, porast tjelesne težine i akne.

Dodatne nuspojave uočene u postmarketinškom iskustvu sa Seasonique filmom obloženim tabletama, prijavljene su kao nepoznata učestalosti.

### Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava je definirana kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Organski sustav</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>	<b>Nepoznato</b>
<i>Infekcije i infestacije</i>			Gljivične infekcije, gljivična vaginoza, bakterijski vaginitis, infekcija mjehura, gastroenteritis, sinusitis, faringitis,		

			vaginalna kandidijaza, vaginalna infekcija, vaginitis		
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>			Fibrocistični poremećaj dojke, fibroidi uterusa, pogoršanje fibroida uterusa		
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			Anemija		
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>					Reakcije preosjetljivosti
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			Povećani apetit, anoreksija, smanjeni apetit, šećerna bolest, inzulinska rezistencija		
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		Promjene raspoloženja, smanjeni libido, depresija	Iritabilnost, anksioznost, pogoršanje depresije, depresivno raspoloženje, emocionalna patnja, nesanic, abnormalni orgazam, paranoja		
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		Glavobolja <sup>1</sup> , migrena <sup>2</sup>	Omaglica, hiperestezija, hipoestezija		Gubitak svijesti
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			Vrtoglavica		
<i>Srčani poremećaji</i>			Palpitacije, tahikardija		
<i>Krvožilni poremećaji</i>			Navale vrućine, hipertenzija, pogoršanje hipertenzije, ortostatska hipotenzija	Arterijska tromboembolija (ATE) Venska tromboembolija (VTE)	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>			Kongestija sinusa	Plućna embolija, plućna tromboza	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		Mučnina <sup>3</sup> , bol u abdomenu <sup>4</sup>	Povraćanje, dispepsija, dijareja, konstipacija		
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			Kolecistitis, kolelitijaza		
<i>Poremećaji</i>		Akne <sup>5</sup>	Osip, abnormalan		Alopecija

<i>kože i potkožnog tkiva</i>			rast dlaka, abnormalna tekstura dlaka, hipotrihoza, poremećaji noktiju, noćno znojenje, fotosenzitivne reakcije, hiperpigmentacije kože		
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>			Periferno oticanje, bol u leđima, spazam mišića, artralgiya, ukočenost zglobova, mialgija, bol u vratu		Bol u ekstremitetima
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	Metrorageja	Menorageja, osjetljivost dojki, dismenoreja	Vulvovaginalna suhoća, spazam uterusa, bol u dojci, neredovita menstruacija, napunjenost dojki, povećanje dojki, dispareunija, postkoitalno krvarenje, iscjedak iz vagine, iscjedak iz dojke, genitalni svrbež, genitalni osip, bol u zdjelici, policistični jajnici, poremećaji vulve, vulvovaginalna nelagoda		
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>			Umor, edem <sup>6</sup> , bol, bol u prsnoj koži, osjećaj vrućine, bolest nalik influenci, malaksalost, pireksija		
<i>Pretrage</i>		Porast tjelesne težine	Povećanje krvnog tlaka, povećane vrijednosti lipida, smanjenje tjelesne težine		

<sup>1</sup>uključujući pogoršanje glavobolje i tenzijsku glavobolju

<sup>2</sup>uključujući pogoršanje migrene i migrenu s austom

<sup>3</sup>uključujući pogoršanje mučnine

<sup>4</sup>uključujući abdominalnu distenziju, bol u gornjem i donjem dijelu abdomena

<sup>5</sup>uključujući pogoršanje akni

<sup>6</sup>uključujući periferni edem

## Opis odabranih nuspojava

U žena koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju opažen je povećani rizik od arterijskih i venskih trombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju, o čemu se detaljnije govori u dijelu 4.4.

Sljedeći ozbiljni štetni događaji prijavljeni su u korisnica KHK-a, o kojima se raspravljalo u dijelu 4.4.

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:

- Venski tromboembolijski poremećaji
- Arterijski tromboembolijski poremećaji
- Hipertenzija
- Tumori jetre
- Depresija
- Pojava ili pogoršanje stanja o čijoj se povezanost s primjenom KHK-a ne može donijeti konačan zaključak: Chronova bolest, ulcerozni kolitis, epilepsija, migrena, miom uterusa, porfirija, sistemski eritemski lupus, gestacijski herpes, Sydenhamova koreja, hemolitičko-uremički sindrom, kolestatska žutica.
- Kloazma
- Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid primjene KHK-a dok se pokazatelji jetrenih funkcija ne normaliziraju.
- Egzogeni estrogenski mogu inducirati ili pogoršati simptome nasljednog ili stečenog angioedema.

Učestalost postavljanja dijagnoze raka dojke u korisnica oralne kontracepcije vrlo je blago povećana. Budući da je rak dojke u žena mlađih od 40 godina rijedak, broj dodatnih slučajeva je nizak u usporedbi s općim rizikom raka dojke. Uzročno-posljedična veza s primjenom KHK-a nije poznata. Za dodatne informacije vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.

## Prijava sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Nisu prijavljene ozbiljne nuspojave uzrokovane predoziranje oralnim kontraceptivima. Na temelju općeg iskustva s KHK-om, simptomi koji bi se možda mogli pojaviti u ovom slučaju su: mučnina, povraćanje i, u mladih djevojaka, blago vaginalno krvarenje. Nema antidota, a liječenje treba biti simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav; hormonski kontraceptivi za sistemsku primjenu; progestageni i estrogenski, fiksne kombinacije.

ATK oznaka: G03AA07

Ukupni Pearl indeks (18 – 35 godina): 0,76 (gornji dvostrani 95% granice pouzdanosti 1,76)

Pearl indeks za neuspjeh metode (18-35 godina): 0,26 (gornji dvostrani 95% granice pouzdanosti 0,80)

Ukupni Pearl indeks (18-40 godina): 0,67 (gornji dvostrani 95% granice pouzdanosti 1,56)

Kontracepcijski učinak KHK-a zasniva se na interakciji raznih čimbenika, od kojih su kao najvažniji prepoznati inhibicija ovulacije i promjene u endometriju.

Seasonique je oralni kontraceptiv s produljenim režimom uzimanja od 91 dan, kojim se smanjuje broj predviđenih prijelomnih krvarenja na četiri epizode godišnje. Također, posljednjih sedam dana produljenog režima uzimanja (85. do 91. dan) Seasonique sadrži 10 mikrograma etinilestradiola umjesto placeba kako bi se poboljšala supresija ovarijskih folikula i smanjio rizik da ipak dođe do ovulacije (escape ovulation). Nije, međutim, poznato u kojoj je mjeri modificirana kontracepcijska djelotvornost.

### **Pedijatrijska populacija**

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Seasonique kao kontracepcije u svim podskupinama pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Etinilestradiol i levonorgestrel apsorbiraju se uz najviše koncentracije u plazmi unutar 2 sata od oralne primjene. Levonorgestrel se potpuno apsorbira nakon oralne primjene (bioraspoloživost skoro 100 %) i ne podliježe metabolizmu prvog prolaska. Etinilestradiol se apsorbira iz probavnog sustava ali je, zbog metabolizma prvog prolaska u sluznici crijeva i jetri, njegova bioraspoloživost približno 43 %.

### Stanje dinamičke ravnoteže

Tijekom kontinuirane primjene Seasonique filmom obloženih tableta razine levonorgestrela u serumu povećavaju se otprilike trostruko, a razine etinilestradiola oko 1,6 puta na 21. dan primjene u odnosu na 1. dan primjene.

Dnevna izloženost levonorgestrelu i etinilestradiolu na 21. dan, što odgovara kraju tipičnog trodnevnog kontracepcijskog režima, te na 84. dan, na kraju produženog režima, bile su slične, bez ikakve daljnje akumulacije lijeka.

### Distribucija

Levonorgestrel se izrazito veže na proteine plazme, prvenstveno na globulin koji veže spolne hormone (SHBG, od engl. sex hormone binding globulin) i na serumski albumin. Etinilestradiol se izrazito (oko 95 %), ali nespecifično veže na serumski albumin. Etinilestradiol se ne veže na SHBG, ali inducira porast njegovih serumskih koncentracija, što utječe na relativnu raspodjelu levonorgestrela u razne proteinske frakcije (porast SHBG vezane frakcije i smanjenje frakcije koja se veže na albumin).

### Biotransformacija

Nakon apsorpcije levonorgestrel se konjugira na poziciji 17 $\beta$ -OH kako bi formirao sulfat i u manjoj mjeri konjugate glukuronida u plazmi.

Metabolizam prvog prolaska etinilestradiola uključuje formiranje etinilestradiol-3-sulfata u stijenci crijeva, nakon čega slijedi 2-hidroksilacija jednog dijela preostalog netransformiranog etinilestradiola uz posredovanje jetrenog citokroma P-450 3A4. Razni hidroksilirani metaboliti podliježu daljnjoj metilaciji i/ili konjugaciji.

### Eliminacija

Oko 45 % levonorgestrela i njegovih metabolita izlučuje se urinom, a oko 32 % stolicom, uglavnom u



obliku konjugata glukuronida. Terminalni poluvijek eliminacije levonorgestrela nakon jednokratne doze Seasonique filmom obloženih tableta bio je oko 34 sata.

Etinilestradiol se izlučuje mokraćom i stolicom u obliku konjugata glukuronida i sulfata te prolazi enterohepatičku recirkulaciju. Terminalni poluvijek eliminacije etinilestradiola nakon jednokratne doze Seasonique filmom obloženih tableta bio je oko 18 sati.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Učinak levonorgestrela i etinilestradiola u laboratorijskih životinja ograničen je na onaj povezan s potvrđenim farmakološkim djelovanjem. Posebice, ispitivanja reproduktivne toksičnosti pokazala su embriotoksične i fetotoksične učinke u životinja.

Neklinički podaci za etinilestradiol i levonorgestrel ne ukazuju na posebni rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Međutim potrebno je imati na umu da spolni steroidi mogu pridonijeti rastu određenih hormonski ovisnih tkiva i tumora.

#### Procjena rizika za okoliš (ERA)

Studije procjene rizika za okoliš pokazale su da sastojci koji sadrže etinilestradiol mogu predstavljati rizik za vode u okolišu, a osobito za ribe (vidjeti dio 6.6).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

#### Ružičaste filmom obložene tablete

##### *Jezgra tablete*

laktoza

hipromeloza

celuloza, mikrokristalična

magnezijev stearat

##### *Ovojnica tablete*

hipromeloza

titanijev dioksid (E171)

makrogol 400

boja *Allura Red* (E129)

polisorbat 80

boja *Brilliant Blue* (E133)

#### Bijele filmom obložene tablete

##### *Jezgra tablete:*

laktoza

kalijev polakrilin

celuloza, mikrokristalična

magnezijev stearat

##### *Ovojnica tablete:*

titanijev dioksid (E171)

polidekstroza FCC

hipromeloza

triacetin

makrogol 8000

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

## **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Svako pakiranje sadrži 91 filmom obloženu tabletu (84 ružičaste i 7 bijelih tableta) u tri blistera: 2 × 28 ružičastih filmom obloženih tableta + 1 × (28 ružičastih filmom obloženih tableta + 7 bijelih filmom obloženih tableta).

Tri PVC/TE/PVDC //Al blistera nalaze se u kartonskom omotu, koji se nalazi u vrećici i kutiji.

Bijele se tablete nalaze u petom (posljednjem) redu trećeg blistera. Samo treći blister sadrži pet redova tableta i pravokutnog je oblika.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Kao i svaki lijek koji sadrži etinilestradiol, ovaj lijek može predstavljati rizik za vode u okolišu (vidjeti dio 5.3). Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Češka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-184612604

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

29. listopada 2015./13. studenog 2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

04. kolovoz 2021.