1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seasonique, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke roze filmomhulde tablet bevat 150 microgram levonorgestrel en 30 microgram ethinylestradiol.
Elke witte filmomhulde tablet bevat 10 microgram ethinylestradiol.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke roze filmomhulde tablet bevat: 63,02 mg lactose en 0,169 mg Allura rood (E129).
Elke witte filmomhulde tablet bevat: 69,20 mg lactose.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.
De levonorgestrel/ethinylestradioltabletten zijn roze, ronde, biconvexe tabletten, ongeveer 5,7 mm in diameter, met de inscriptie “172” op de ene kant en “T” op de andere kant.
De ethinylestradioltabletten zijn witte, ronde, biconvexe tabletten, ongeveer 5,7 mm in diameter, met de inscriptie “173” op de ene kant en “T” op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie

Bij de beslissing om Seasonique voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) en hoe het risico op VTE bij Seasonique zich verhoudt tot het risico bij andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Seasonique is een oraal anticonceptivum met verlengd doseringschema waarbij de tabletten continu gedurende 91 dagen worden ingenomen. Elke volgende verpakking van 91 dagen wordt de dag na de laatste tablet van de vorige verpakking gestart.
De verpakking van Seasonique bestaat uit 84 combinatietabletten van 150 microgram levonorgestrel en 30 microgram ethinylestradiol en 7 tabletten van 10 microgram ethinylestradiol.

Wijze van toediening
De inname van de tabletten is continu gedurende 91 dagen. Eén tablet moet elke dag via de mond ingenomen worden, op hetzelfde tijdstip, indien nodig met een beetje vloeistof, in de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven.

Eén roze tablet met levonorgestrel en ethinylestradiol wordt dagelijks gedurende 84 opeenvolgende dagen ingenomen, gevolgd door een periode van 7 dagen waarbij dagelijks een witte ethinylestradiol tablet wordt ingenomen; tijdens deze periode treedt gewoonlijk de onttrekkingsbloeding op.

Starten met Seasonique

De tabletten moeten dagelijks op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen in de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven. Dagelijks moet één tablet worden ingenomen gedurende 91 opeenvolgende dagen. Dagelijks moet één roze tablet worden ingenomen gedurende 84 opeenvolgende dagen, gevolgd door één witte tablet gedurende 7 opeenvolgende dagen. Een geplande onttrekkingsbloeding zou moeten optreden tijdens de 7 dagen dat de witte tabletten worden ingenomen.

Elke volgende cyclus van 91 dagen wordt zonder onderbreking gestart, op dezelfde dag van de week waarop de patiënt startte met haar eerste dosis Seasonique, volgens hetzelfde schema.

- Geen voorafgaand gebruik van een hormonaal anticonceptivum (in de afgelopen maand)

De inname van de tabletten moet gestart worden op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw (d.w.z. de eerste dag van haar menstruatie).
De vrouw mag later starten met Seasonique (d.w.z. op dagen 2-5 van de cyclus), maar ze moet in dit geval geadviseerd worden om aanvullend een barrièremethode toe te passen tijdens de eerste 7 dagen van de inname van de tablet.

- Overschakelen van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (combinatie-OAC, vaginale anticonceptiering of een anticonceptiepleister)

De vrouw moet starten met Seasonique op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet die werkzame stoffen bevat) van haar voorgaande gecombineerd hormonaal anticonceptivum. Als de vrouw een vaginale ring of transdermale pleister heeft gebruikt, moet zij starten met Seasonique op de dag van verwijdering en uiterlijk op de dag dat de volgende ring of pleister zou geplaatst worden.

- Overschakelen van een progestageenmethode (OAC met alleen een progestageen, injectiepreparaat, implantaat) of progestageen-afgevend intra-uterien systeem (IUS)

De vrouw mag op elke willekeurige dag overschakelen van de progestogeen-pil (van een implantaat of het IUS op de dag van verwijdering, van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten gegeven worden), maar ze moet in al deze gevallen geadviseerd worden om aanvullend nog een barrièremethode toe te passen tijdens de eerste 7 dagen van tabletinname.

- Na een abortus in het eerste trimester

De vrouw mag onmiddellijk starten. Wanneer dit wordt gedaan, moet ze geen extra anticonceptie toepassen.

- Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester

Vrouwen moeten geadviseerd worden om tussen dag 21 en dag 28 na de bevalling of een abortus in het tweede trimester te starten. Als ze later start, moet de vrouw geadviseerd worden om aanvullend een barrièremethode toe te passen tijdens de eerste 7 dagen. Als de vrouw echter al geslachtsgemeenschap heeft gehad, moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat daadwerkelijk met het gecombineerd hormonaal anticonceptivum wordt gestart of moet de vrouw haar eerste menstruatie afwachten.

De verhoogde kans op VTE tijdens de periode na de bevalling moet in acht worden genomen (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Wat te doen na het vergeten van tabletten?

De anticonceptieve betrouwbaarheid kan verminderd zijn als de inname van de roze tabletten wordt vergeten en in het bijzonder als de vrouw vergeet om de eerste tabletten van de blisterverpakking in te nemen.

Als minder dan 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van inname wordt opgemerkt dat één roze tablet vergeten is, moet de tablet die vergeten werd, onmiddellijk ingenomen worden, en de behandeling moet voortgezet worden zoals normaal door de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen.

Als meer dan 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van inname wordt opgemerkt dat één of meerdere roze tabletten vergeten zijn, kan de anticonceptieve bescherming verminderd zijn. In geval van vergeten tabletten kunnen de volgende twee basisregels als richtlijn dienen:

1. De inname van de tabletten mag nooit langer dan 7 dagen onderbroken worden
2. 7 dagen van ononderbroken inname van de tabletten zijn vereist om een voldoende onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as te bereiken.

Bijgevolg kunnen de volgende adviezen gegeven worden in de dagelijkse praktijk:

<u>Bij het vergeten innemen van de roze levonorgestrel/ethinylestradioltabletten</u>

- Tijdens Dag 1 – Dag 7 (week 1)

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat daarna op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Aanvullend dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen na het vergeten een barrièremiddel, zoals bijvoorbeeld een condoom, te worden gebruikt. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad in de 7 dagen vóór het vergeten van de tabletten dan moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. De kans op zwangerschap wordt groter naarmate er meer tabletten zijn vergeten en deze tabletten dichter op de periode met witte tabletten zijn vergeten.

- Tijdens Dag 8 – Dag 77 (week 2 tot week 11)

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat daarna op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Als de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de éérste vergeten tablet correct heeft ingenomen, is geen aanvullende anticonceptie nodig. Als de vrouw echter meer dan 1 tablet is vergeten, moet haar aangeraden worden om gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- Tijdens Dag 78 – Dag 84 (week 12)

Vanwege de naderende 7-daagse periode van tabletten met alleen ethinylestradiol dreigt het gevaar van verminderde betrouwbaarheid. Door het aanpassen van het tabletinnameschema kan echter worden voorkomen dat de contraceptieve betrouwbaarheid daadwerkelijk vermindert. Er is geen aanvullende anticonceptie nodig, mits de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet allemaal correct heeft ingenomen. Als dit niet het geval is, moet zij gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel gebruiken en moet zij stoppen met het innemen van de roze tabletten en enkel de witte tabletten innemen, zonder de tabletten die zij was vergeten, om zo een onttrekkingsbloeding te krijgen. Vervolgens kan zij doorgaan met de volgende strip.

<u>Bij het vergeten innemen van de witte ethinylestradiol tabletten (week 13)</u>
De vergeten tabletten moeten overgeslagen worden en de volgende tabletten moeten voortgezet worden op het gebruikelijke tijdstip totdat de verpakking leeg is. Er zijn geen extra anticonceptieve voorzorgen nodig.

Als de vrouw geen onttrekkingsbloeding heeft in week 13 (terwijl ze de witte ethinylestradiol tabletten inneemt), moet de mogelijkheid van een zwangerschap uitgesloten worden voordat een nieuwe cyclus van 91 dagen wordt gestart.

Advies in geval van gastro-intestinale stoornissen
In geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bijv. braken of diarree) kan de absorptie niet volledig zijn en moeten aanvullende anticonceptieve maatregelen genomen worden.
Als braken optreedt binnen de 3-4 uur na het innemen van een tablet, moet de vrouw het advies in verband met vergeten tabletten toepassen.
Als de vrouw haar gebruikelijke schema van tabletinname niet wil veranderen, kan ze de extra roze tablet(ten) uit de laatste rij (week 12) nemen.

Pediatrische patiënten
De werkzaamheid en veiligheid van Seasonique bij vruchtbare meisjes jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

<u>Wijze van toediening</u>
Voor oraal gebruik.

4.3. Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen niet gebruikt worden in aanwezigheid van één van de onderstaande aandoeningen. Als één van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van een gecombineerde hormonale anticonceptivum, moet het product onmiddellijk stopgezet worden.

- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van veneuze trombose embolie (VTE)
    - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE]).
    - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie.
    - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4).
    - Een hoog risico van veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4).

- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
    - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
    - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. transiënt ischaemic attack (TIA))
    - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupusanticoagulans)
    - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
    - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
        - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
        - ernstige hypertensie
        - ernstige dyslipoproteïnemie
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van pancreatitis, indien geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van een ernstige leveraandoening, zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn

- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van levertumoren (benigne of maligne)
- Bekende of vermoede geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijv. van de geslachtsorganen of de borsten)
- Niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding
- In associatie met het kruidenpreparaat Sint-janskruid (Hypericum perforatum)
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Seasonique is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Seasonique geschikt is. In het geval van verergering of eerste optreden van één of meer van deze aandoeningen of risicofactoren dient de vrouw het advies te krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van Seasonique moet worden gestaakt.

Circulatie aandoeningen

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico van veneuze tromboembolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten zijn geassocieerd met een lage risico op VTE. Gegevens uit een retrospectieve cohortstudie wijzen erop dat het risico op VTE als gevolg van Seasonique 1,4 keer hoger kan zijn (HR 1,40, 95% BI 0,90 – 2,19) dan met levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikt in een cyclus van 28 dagen. De gegevens wijzen erop dat dit risico nog hoger kan liggen bij vrouwen die Seasonique gebruiken als eerste orale contraceptivum. De beslissing om Seasonique te gebruiken mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Seasonique, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**

Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).

Uit epidemiologische onderzoeken bij vrouwen die een lage dosis gecombineerde orale anticonceptivum (<50 µg ethinylestradiol) gebruiken blijkt dat uit 10.000 vrouwen tussen de 6 en 12 binnen één jaar een VTE ontwikkelen.

Naar schatting zullen ongeveer 6[1] van de 10.000 vrouwen die een levonorgestrelbevattend gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen.

[1] Middelste punt van het bereik ('mid-point of range') van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6

Dit aantal VTE's per jaar is kleiner bij gebruik van gecombineerd hormonaal anticonceptivum dat een lage dosis levonorgestrel bevat dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

In extreem zelden voorkomende gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum, bijv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen en arteriën.

Risicofactoren voor VTE

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie de tabel).

Seasonique is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een verhoogd risico op veneuze trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	**Toelichting**
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren.	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pil te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Seasonique niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie bij broers, zussen of ouders, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum

Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar

Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.

Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over 'Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding' zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)
Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.

Symptomen van diepe veneuze trombose (DVT) kunnen o.a. omvatten:
- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het been.

Symptomen van longembolie (PE) kunnen o.a. omvatten:
- plotseling ontstaan van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling
- plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoë (bloedspuwing)
- scherpe pijn op de borst
- ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bijv. 'kortademigheid', 'hoesten') zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als vaker voorkomende of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties).

Andere verschijnselen die kunnen wijzen op vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.

Als de occlusie in het oog is gelokaliseerd, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien, dat kan evolueren tot verlies van het gezichtsvermogen. Soms kan verlies van het gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [transiënt ischaemic attack], beroerte). Gegevens uit een longitudinale retrospectieve studie wijzen erop dat er een hoger risico kan zijn op ATE als gevolg van Seasonique dan bij levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikt in een cyclus van 28 dagen. Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

Risicofactoren voor ATE

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel).

Seasonique is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een hoog risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	**Toelichting**
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m2)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie bij broers, zussen of ouders, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dyslipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

<u>Symptomen van ATE</u>
Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

Symptomen van een cerebrovasculair accident (CVA) kunnen o.a. omvatten:
- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam
- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen

- plotselinge moeite met zien in één of beide ogen
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak
- verminderd bewustzijn, of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Symptomen van voorbijgaande aard suggereren dat het voorval een transiënt ischaemic attack (TIA) is.

Symptomen van een myocardinfarct (MI) kunnen o.a. omvatten:
- pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemd of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag
- vol gevoel, indigestie of naar adem snakken
- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid
- extreme zwakte, angst of kortademigheid
- snelle of onregelmatige hartslag.

Tumoren
In sommige epidemiologische studies is een verhoogd risico op baarmoederhalskanker gemeld bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva langdurig gebruikten (> 5 jaar), maar het blijft onzeker in welke mate deze bevinding kan worden toegeschreven aan de verstorende effecten van het seksueel gedrag en andere factoren zoals het humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken rapporteerde dat er een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) op de diagnose van borstkanker bestaat bij vrouwen die momenteel gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruiken. Het verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na stopzetting van het gebruik van het gecombineerde hormonale anticonceptivum. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het extra aantal diagnosen van borstkanker bij huidige en recente gebruiksters van gecombineerde hormonale anticonceptiva relatief klein ten opzichte van het globale risico op borstkanker. Deze studies bieden geen aanwijzingen voor een causaal verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroon zou te wijten kunnen zijn aan een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van gecombineerde hormonale anticonceptiva, de biologische effecten van gecombineerde hormonale anticonceptiva of een combinatie van beide. De borstkankers die gediagnosticeerd worden bij vrouwen die ooit gecombineerde hormonale anticonceptiva hebben gebruikt, neigen klinisch minder gevorderd te zijn dan de kankers die gediagnosticeerd worden bij vrouwen die nooit gecombineerde hormonale anticonceptiva hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van gecombineerde hormonale anticonceptiva benigne levertumoren en, in nog zeldzamere gevallen, maligne levertumoren gemeld. In geïsoleerde gevallen leidden deze tumoren tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Een levertumor moet daarom in de differentiaaldiagnose worden opgenomen wanneer hevige pijn in de bovenbuik, leververgroting of tekenen van een intra-abdominale bloeding optreden bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruiken.

Bij het gebruik van de hogere gedoseerde gecombineerde hormonale anticonceptiva (50 µg ethinylestradiol) is het risico op endometrium- en ovariumkanker verminderd. Of dit ook geldt voor de lager gedoseerde gecombineerde hormonale anticonceptiva moet nog bevestigd worden.

Overige aandoeningen
Vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familieanamnese daarvoor, kunnen een verhoogd risico op pancreatitis hebben als ze gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruiken.

Hoewel lichte verhogingen van de bloeddruk zijn gemeld bij vele vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Alleen in deze zeldzame gevallen is een onmiddellijke stopzetting van het gebruik van het gecombineerde hormonale anticonceptivum verantwoord.

Als tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum bij vooraf bestaande hypertensie, constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante bloeddrukverhoging niet adequaat reageren op een antihypertensieve behandeling, moet het gecombineerde hormonale anticonceptivum gestaakt worden. Indien aangewezen, mag het gebruik van het gecombineerde hormonale anticonceptivum hervat worden als normotensieve bloeddrukwaarden bereikt kunnen worden met de antihypertensieve behandeling.

Er is gemeld dat de volgende aandoeningen kunnen optreden of verslechteren tijdens zowel de zwangerschap als het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva, maar er is geen eenduidig bewijs dat er een verband bestaat met het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematodes; hemolytisch-uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; otosclerose-gerelateerd gehoorverlies.

Bij vrouwen met erfelijk of verworven angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen mogelijk symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren.

Bij acute of chronische leverfunctiestoornissen kan het noodzakelijk zijn om het gebruik van het gecombineerde hormonale anticonceptivum te staken totdat de markers van de leverfunctie genormaliseerd zijn. In geval van recidief van cholestatische icterus en/of cholestase-gerelateerde pruritus die voordien is opgetreden tijdens een zwangerschap of het vroeger gebruik van geslachtssteroïden, is het noodzakelijk om het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva te staken.

Hoewel gecombineerde hormonale anticonceptiva een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat het nodig is om het behandelingsschema te wijzigen bij diabetici die laaggedoseerde gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruiken (die < 0,05 mg ethinyloestradiol bevatten). Vrouwen met diabetes moeten echter nauwgezet geobserveerd worden, vooral in de beginstadia van het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva.

Tijdens het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva is melding gemaakt van verergering van endogene depressie, epilepsie, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Chloasma kan occasioneel optreden, in het bijzonder bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met predispositie voor chloasma moeten de blootstelling aan zonlicht of UV-straling vermijden terwijl ze gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruiken.

Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

Medisch onderzoek/consultatie
Voordat de behandeling met Seasonique wordt ingesteld of hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) afgenomen worden en moet een zwangerschap uitgesloten worden. De bloeddruk moet gemeten worden en er moet een klinisch onderzoek uitgevoerd worden, op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en de waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Seasonique, ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

De vrouwen moeten erop gewezen worden dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde werkzaamheid
De werkzaamheid van gecombineerde hormonale anticonceptiva kan verminderd zijn in geval van bijv. vergeten werkzame tabletten (zie rubriek 4.2), gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2) of gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole
Bij alle combinatie-OAC's kunnen onregelmatige bloedingen (spotting of doorbraakbloedingen) optreden, vooral tijdens de eerste 3 maanden van gebruik. Onregelmatige bloedingen moeten geëvalueerd worden als de bloedingen aanhouden.

In de klinische studies met Seasonique bleven de geplande (onttrekkings)bloedingen en/of spotting vrij constant in de loop van de tijd, met gemiddeld 3 dagen bloeding en/of spotting per cyclus van 91 dagen. Ongeplande bloedingen en ongeplande spotting namen af tijdens opeenvolgende cycli van 91 dagen.

Als ongeplande spotting of bloedverlies optreedt, moet de vrouw gevraagd worden om hetzelfde schema voort te zetten. Als de bloeding blijft aanhouden of langdurig is, moet de vrouw geadviseerd worden om haar arts te raadplegen.

Verhoogde ALAT-waarden
Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met de geneesmiddelen ombitasvir/paritaprevir/ritovanir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva Verhoogde ALAT-waarden zijn ook waargenomen bij antivirale geneesmiddelen tegen HCV die glecaprevir/pibrentasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Seasonique tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Seasonique roze tabletten bevatten de azokleurstof Allura rood (E129), die allergische reacties kan veroorzaken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De voorschrijfinformatie van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen moet geraadpleegd worden om potentiële interacties te identificeren.

<u>Invloed van andere geneesmiddelen op Seasonique</u>
Interacties tussen orale anticonceptiva en andere geneesmiddelen kunnen leiden tot doorbraakbloedingen en/of falende anticonceptie. In de literatuur werden de volgende interacties gemeld.

Levermetabolisme
Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die leverenzymen induceren, wat kan resulteren in een verhoogde klaring van geslachtshormonen (bijv. fenytoïne, barbituraten, primidon, carbamazepine, rifampicine, bosentan, vemurafenib en hiv-medicatie (bijv. ritonavir, nevirapine) en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine en producten die het kruidenmiddel Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten). Maximale enzyminductie wordt over het algemeen waargenomen in ongeveer 10 dagen maar kan daarna behouden blijven gedurende minstens 4 weken na stopzetting van de behandeling.

Aanpak
Vrouwen die kortstondig behandeld worden met één van de hoger vermelde geneesmiddelenklassen of individuele werkzame stoffen (leverenzyminducerende geneesmiddelen) behalve rifampicine, moeten tijdelijk een barrièremethode toepassen in combinatie met het gecombineerd hormonaal anticonceptivum, d.w.z. tijdens de periode dat de geneesmiddelen gelijktijdig toegediend worden en gedurende 7 dagen na stopzetting ervan.
Bij vrouwen die rifampicine gebruiken, moet een barrièremethode toegepast worden in combinatie met het gecombineerd hormonaal anticonceptivum tijdens de periode dat de geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend en gedurende 28 dagen na stopzetting ervan.

Bij vrouwen die langdurig behandeld worden met leverenzyminducerende werkzame stoffen, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aanbevolen.

Invloed van Seasonique op andere geneesmiddelen

Er werd aangetoond dat het gelijktijdig gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva en lamotrigine de lamotriginespiegels met ongeveer 50% verlaagt. Deze interactie kan te wijten zijn aan de oestrogeencomponent omdat ze niet optreedt bij gebruik van progestagenen alleen. Bij een patiënt die reeds behandeld wordt met lamotrigine, kunnen een strikte klinische monitoring en een mogelijke dosisaanpassing bij aanvang en stopzetting van het anticonceptivum noodzakelijk zijn. Omgekeerd moet het starten van orale anticonceptie tijdens de dosistitratie van lamotrigine vermeden worden.

Pharmacodynamische interacties

Bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritovanir dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, glecaprevir/pibrentasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir kan het risico op verhoogde ALAT-waarden toenemen (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Daarom moeten gebruiksters van Seasonique op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze middelen wordt gestart. Seasonique kan 2 weken na afloop van de behandeling met deze middelen worden hervat.

Laboratoriumtesten

Het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva kan een invloed hebben op de resultaten van bepaalde laboratoriumtesten, waaronder biochemische parameters van de lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmaspiegels van (carrier)proteïnen, bijv. corticosteroïd-bindend globuline en lipiden-/lipoproteïnefracties, parameters van het koolhydraatmetabolisme, en parameters van bloedstolling en fibrinolyse. De veranderingen blijven meestal binnen de normale laboratoriumwaarden.

Vrouwen die schildklierhormoonsuppletie krijgen, kunnen hogere dosissen van het schildklierhormoon nodig hebben omdat de serumconcentraties van thyroxinebindend globuline stijgen bij gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Seasonique is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Als een zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Seasonique, moet de behandeling onmiddellijk gestopt worden. Uitgebreide epidemiologische studies toonden noch een verhoogd risico op

geboorteafwijkingen bij pasgeborenen van moeders die voor de zwangerschap gecombineerde hormonale anticonceptiva hadden gebruikt, noch een teratogeen effect als gecombineerde hormonale anticonceptiva per ongeluk werden ingenomen tijdens de zwangerschap.

Dierstudies toonden ongewenste effecten tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (zie rubriek 5.3).
Op basis van deze diergegevens kunnen ongewenste effecten als gevolg van de hormonale effecten van de werkzame stoffen niet uitgesloten worden. De algemene ervaring met het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva tijdens de zwangerschap biedt echter geen aanwijzingen voor een werkelijk ongewenst effect bij de mens.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Seasonique hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

De borstvoeding kan beïnvloed zijn door gecombineerde hormonale anticonceptiva omdat ze de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling van de moedermelk kunnen veranderen. Daarom wordt het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva over het algemeen niet aanbevolen totdat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt. Tijdens het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva kunnen kleine hoeveelheden anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten in de moedermelk uitgescheiden worden. Deze hoeveelheden kunnen een invloed hebben op het kind.

Vruchtbaarheid

Seasonique is geïndiceerd voor de preventie van zwangerschap.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er werden bij gebruiksters van gecombineerde hormonale anticonceptiva echter geen effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen waargenomen.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De pivotale klinische studie die de veiligheid en werkzaamheid van Seasonique evalueerde, was een 12 maanden durende, gerandomiseerde, multicentrische, open-label studie, waarin vrouwen van 18-40 jaar werden geïncludeerd; 1006 van hen namen minstens één dosis Seasonique.

De meest frequent gemelde therapiegebonden bijwerkingen waren onregelmatige en/of hevige uteriene bloedingen, gewichtstoename en acne.

Bijkomende bijwerkingen die geïdentificeerd werden tijdens de post-marketing ervaring met Seasonique, worden gerapporteerd als ‘frequentie niet bekend’.

Tabel met bijwerkingen
De frequenties worden als volgt gedefinieerd: Zeer vaak (≥ 1/10); Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100); Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000); Zeer zelden (< 1/10.000); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend**
Infecties en parasitaire aandoeningen			Schimmelinfectie, mycotische vaginose, bacteriële vaginitis, blaasinfectie, gastro-enteritis, sinusitis, faryngitis, vaginale candidiasis, vaginale infectie, vaginitis		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Fibrocystische mastopathie, uterusfibromen, verergering van uterusfibromen		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Anemie		
Immuunsysteemaandoeningen					Overgevoeligheids-reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Toegenomen eetlust, anorexie, verminderde eetlust, diabetes mellitus, insulineresistentie		
Psychische stoornissen		Stemmings-wisselingen, verminderde libido, depressie	Prikkelbaarheid, angst, verergering van depressie, neerslachtige stemming, emotionele uitputting, slapeloosheid, abnormaal orgasme, paranoia		
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn[1], migraine[2]	Duizeligheid, hyperesthesie, hypo-esthesie		Bewustzijnsverlies
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo		
Hartaandoeningen			Palpitaties, tachycardie		
Bloedvataandoeningen			Opvliegers, hypertensie, verergering van hypertensie, orthostatische hypotensie	Arteriële tromboembolie (ATE), Veneuze trombo-embolie (VTE)	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Congestie van de sinussen	Pulmonale embolie, pulmonale trombose	

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Maagdarmstelsel aandoeningen		Misselijkheid[3], buikpijn[4]	Braken, dyspepsie, diarree, constipatie		
Lever- en galaandoeningen			Cholecystitis, cholelithiasis		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Acne[5]	Rash, abnormale haargroei, abnormale haartextuur, hypotrichosis, nagelafwijkingen, nachtelijk zweten, fotosensibiliteitsreactie, hyperpigmentatie van de huid		Alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Perifere zwelling, rugpijn, spierspasmen, artralgie, gewrichtsstijfheid, myalgie, nekpijn		Pijn in de extremiteiten
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Metrorragie	Menorragie, gevoelige borsten, dysmenorroe	Vulvovaginale droogheid, uterusspasmen, pijn in de borsten, onregelmatige menstruatie, gezwollen borsten, borstvergroting, dyspareunie, postcoïtale bloeding, vaginale afscheiding, afscheiding uit de borsten, genitale pruritus, genitale rash, bekkenpijn, polycystische ovaria, vulvaire stoornis, vulvovaginale last		
Algemene aandoeningen en toedieningsstoornissen			Vermoeidheid, oedeem[6], pijn, pijn op de borst, een warm gevoel, influenza-achtige ziekte, malaise, pyrexie		
Onderzoeken		Gewichtstoename	Verhoogde bloeddruk, verhoogde lipiden, gewichtsafname		

[1] inclusief verergering van hoofdpijn en spanningshoofdpijn
[2] inclusief verergering van migraine en migraine met aura
[3] inclusief verergering van misselijkheid

[4] inclusief opgezette buik, pijn in de bovenbuik en pijn in de onderbuik
[5] inclusief verergering van acne
[6] inclusief perifeer oedeem

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transiënt ischemisch attack (TIA's), veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

De volgende ernstige bijwerkingen werden gemeld bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruikten, en worden besproken in rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:

- Veneuze trombo-embolische stoornissen
- Arteriële trombo-embolische stoornissen
- Hypertensie
- Levertumoren
- Depressie
- Optreden of verslechtering van aandoeningen waarvoor het verband met het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva niet doorslaggevend is: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, migraine, uterusmyoom, porfyrie, systemische lupus erythematosus, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch-uremisch syndroom, cholestatische geelzucht
- Chloasma
- Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen de onderbreking van het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva vereisen totdat de markers van de leverfunctie genormaliseerd zijn
- Bij vrouwen met erfelijk of verworven angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen mogelijk de symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren

De frequentie van de diagnose van borstkanker is zeer lichtjes verhoogd bij gebruiksters van gecombineerde hormonale anticonceptiva. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het extra aantal klein ten opzichte van het globaal risico van borstkanker. Het causaal verband met het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva is niet bekend. Voor meer informatie, zie rubrieken 4.3 en 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Er zijn geen meldingen van ernstige bijwerkingen van overdosering van orale anticonceptiva. Op basis van de algemene ervaring met gecombineerde orale anticonceptiva zijn de symptomen die in dit geval mogelijk kunnen optreden: misselijkheid, braken en, bij jonge meisjes, licht vaginaal bloedverlies. Er bestaan geen specifieke antidota en de behandeling moet symptomatisch zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en modulatoren van het genitale stelsel, Hormonale anticonceptiva voor systemisch gebruik, Progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties

ATC-Code: G03AA07

Globale Pearl Index (18-35 jaar): 0,76 (bovengrens 95 % betrouwbaarheidsinterval 1,76) Pearl Index voor falen van de methode (18-35 jaar): 0,26 (bovengrens 95 % betrouwbaarheidsinterval 0,80) Globale Pearl Index (18-40 jaar): 0.67 (bovengrens 95 % betrouwbaarheidsinterval 1,56)

Het anticonceptieve effect van gecombineerde hormonale anticonceptiva is gebaseerd op de interactie van verschillende factoren; de belangrijkste ervan zijn de remming van de ovulatie en de veranderingen van het endometrium.

Seasonique is een oraal anticonceptivum met een verlengd doseringschema dat de geplande onttrekkingsbloeding beperkt tot 4 episoden per jaar. Bovendien bevat Seasonique tijdens de laatste 7 dagen van het verlengde doseringschema (Dagen 85-91) 10 microgram ethinylestradiol in plaats van placebo om de onderdrukking van de ovariële follikel te versterken en het risico op een escape ovulatie te verminderen; het is echter niet bekend in welke mate de anticonceptieve werkzaamheid gewijzigd is.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Seasonique in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor anticonceptie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Ethinylestradiol en levonorgestrel worden geabsorbeerd en bereiken maximale plasmaconcentraties binnen 2 uur na orale toediening. Levonorgestrel wordt volledig geabsorbeerd na orale toediening (biologische beschikbaarheid bijna 100%) en is niet onderhevig aan first-pass metabolisme. Ethinylestradiol wordt geabsorbeerd vanuit de gastro-intestinale tractus maar, als het gevolg van het first pass metabolisme in de darmmucosa en de lever, is zijn biologische beschikbaarheid ongeveer 43%.

Steady-state
Tijdens het continu gebruik van Seasonique stijgen de serumspiegels van levonorgestrel ongeveer 3-maal en de spiegels van ethinylestradiol ongeveer 1,6-maal op dag 21 in vergelijking met dag 1 van de behandeling.

De dagelijkse blootstelling aan levonorgestrel en ethinylestradiol op dag 21, d.w.z. aan het einde van een typisch anticonceptieschema van 3 weken, en op dag 84, d.w.z. aan het einde van een verlengd schema, waren vergelijkbaar zonder verdere accumulatie van het geneesmiddel.

Distributie
Levonorgestrel is sterk eiwitgebonden, voornamelijk aan SHBG (sex hormone binding globulin) en serumalbumine. Ethinylestradiol is sterk (ongeveer 95%), maar niet-specifiek gebonden aan serumalbumine. Ethinylestradiol bindt niet aan SHBG, maar induceert een stijging van de serumconcentraties van SHBG, wat de relatieve distributie van levonorgestrel in verschillende proteïnefracties (stijging van SHBG-gebonden fractie en daling van albuminegebonden fractie) beïnvloedt.

Biotransformatie
Na absorptie wordt levonorgestrel in 17β-OH positie geconjugeerd tot sulfaat en, in mindere mate, tot glucuronideconjugaten in plasma.

Het first-pass metabolisme van ethinylestradiol leidt tot de vorming van ethinylestradiol-3-sulfaat in de darmwand, gevolgd door 2-hydroxylering van een deel van het resterende niet-getransformeerde

ethinylestradiol door levercytochroom P-450 3A4. De verschillende gehydroxyleerde metabolieten ondergaan verdere methylering en/of conjugatie.

Eliminatie
Ongeveer 45% van levonorgestrel en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de urine en ongeveer 32% in de feces, hoofdzakelijk als glucuronideconjugaten. De terminale halfwaardetijd van levonorgestrel na een enkelvoudige dosis van Seasonique was ongeveer 34 uur.

Ethinylestradiol wordt uitgescheiden in de urine en de feces als glucuronide- en sulfaatconjugaten, en het ondergaat enterohepatische recirculatie. De terminale halfwaardetijd van ethinylestradiol na een enkelvoudige dosis van Seasonique was ongeveer 18 uur.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De effecten van levonorgestrel en ethinylestradiol bij proefdieren waren beperkt tot deze die geassocieerd zijn met de erkende farmacologische werking. In het bijzonder toonden reproductietoxiciteitsstudies embryotoxische en foetotoxische effecten bij dieren.

Niet-klinische gegevens van ethinylestradiol en levonorgestrel duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel. Wel moet bedacht worden dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

Environmental Risk Assesment (ERA - Milieu en effectbeoordeling)
Milieubeoordeling onderzoeken hebben aangetoond dat producten die ethinylestradiol bevatten een risico vormen voor het aquatisch milieu, vooral voor vissen (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Roze filmomhulde tabletten:
Tabletkern:
Lactose
Hypromellose
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat
Tabletomhulling:
Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400
Allura rood (E129)
Polysorbaat 80
Briljantblauw (E133)

Witte filmomhulde tabletten:
Tabletkern:
Lactose
Polacriline kalium
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat
Tabletomhulling:
Titaandioxide (E171)
Polydextrose FCC

Hypromellose
Glyceroltriacetaat
Macrogol 8000

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking bevat 91 filmomhulde tabletten (84 roze tabletten en 7 witte tabletten) in drie blisterverpakkingen:
2 X 28 roze filmomhulde tabletten (maand 1 en maand 2) + 1 X (28 roze filmomhulde tabletten + 7 witte filmomhulde tabletten) (maand 3).
Drie PVC/TE / PVDC // Al blisterverpakkingen zijn ieder geplaatst in een foliezak die geplaatst is in een kartonnen doos met een bijsluiter.

De witte tabletten bevinden zich in de vijfde (laatste) rij van de derde blisterverpakking. Alleen de derde blisterverpakking bevat vijf rijen tabletten en is rechthoekig van vorm.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Zoals voor alle ethinylestradiol-bevattende producten, kan dit geneesmiddel een risico vormen voor het aquatisch milieu (zie rubriek 5.3).
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 117453

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 december 2015
Datum van laatste verlenging: 29 januari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 15 september 2023