

VALMISTEYHTEENVETO

▼Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Seasonique 150 mikrog/30 mikrog+ 10 mikrog tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mikrogrammaa levonorgestreeliä ja 30 mikrogrammaa etinyyliestradiolia.

Yksi valkoinen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mikrogrammaa etinyyliestradiolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen vaaleanpunainen tabletti sisältää 63,02 mg laktoosia ja 0,169 mg alluranpunaista (E 129).

Jokainen valkoinen tabletti sisältää 69,20 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Levonorgestreeliä ja etinyyliestradiolia sisältävät tabletit ovat vaaleanpunaiset, pyöreät ja kaksoiskuperat.

Tablettien halkaisija on noin 5,7 mm, ja niiden toisella puolella on merkintä ”172” ja toisella puolella ”T”.

Etinyyliestradiolia sisältävät tabletit ovat valkoiset, pyöreät ja kaksoiskuperat. Tablettien halkaisija on noin 5,7 mm, ja niiden toisella puolella on merkintä ”173” ja toisella puolella ”T”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

Seasonique-valmisteen määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmisteen käyttäjän nykyiset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät, ja millainen Seasonique-valmisteen käytön VTE:n riski on verrattuna muiden hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden riskeihin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Seasonique on suun kautta otettava, pidennetyn annostusohjelman ehkäisyvalmiste, jossa tabletteja otetaan jatkuvasti 91 päivän ajan. Uuden 91 päivän pakkauksen käyttö aloitetaan aina seuraavana päivänä sen jälkeen, kun edellisen pakkauksen viimeinen tabletti on otettu.

Seasonique-pakkauksessa on 84 yhdistelmätablettia, jotka kukin sisältävät 150 mikrogrammaa levonorgestreeliä ja 30 mikrogrammaa etinyyliestradiolia, sekä 7 tablettia, jotka kukin sisältävät 10 mikrogrammaa etinyyliestradiolia.

Miten Seasonique-valmistetta käytetään

Tabletteja otetaan jatkuvasti 91 päivän ajan. Yksi tabletti otetaan suun kautta samaan aikaan joka päivä

läpipainopakkauksessa osoitetussa järjestyksessä.

Yksi vaaleanpunainen, levonorgestreelia ja etinyyliestradiolia sisältävä tabletti otetaan päivittäin 84 peräkkäisen päivän ajan, minkä jälkeen otetaan yksi valkoinen etinyyliestradiolitabletti 7 päivän ajan, jona aikana tyhjennysvuoto tavallisesti tapahtuu.

Seasonique-valmisteen käytön aloittaminen

Tabletit otetaan päivittäin suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kera, läpipainopakkauksessa osoitetussa järjestyksessä. Päivittäin otetaan yksi tabletti 91 peräkkäisenä päivänä. Yksi vaaleanpunainen tabletti otetaan päivittäin 84 peräkkäisen päivän ajan, minkä jälkeen otetaan yksi valkoinen tabletti 7 peräkkäisen päivän ajan. Aikataulun mukaisen tyhjennysvuodon on tarkoitus tulla niiden 7 päivän aikana, jolloin otetaan valkoisia tabletteja.

Jokainen uusi 91 päivän jakso aloitetaan ilman keskeytyksiä ja saman aikataulun mukaisesti samana viikonpäivänä, jolloin potilas aloitti hoidon ottamalla ensimmäisen Seasonique-annoksen.

- Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä (edellisen kuukauden aikana)

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (ts. ensimmäisenä vuotopäivänä). Seasonique-valmisteen käytön voi aloittaa myöhemminkin (ts. kierron päivinä 2-5), mutta tällöin naista on neuvottava käyttämään lisäksi estemenetelmää (esim. kondomia) tabletin käytön ensimmäisten 7 päivän ajan.

- Vaihto hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, emätinrenas tai ehkäisyalaastari)

Seasonique-tablettien käyttö aloitetaan aiemman hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen viimeisen vaikuttavia aineita sisältäneen tabletin ottamista seuraavana päivänä. Jos käytössä on ollut emätinrenas tai ehkäisyalaastari, Seasonique-tablettien käyttö aloitetaan emätinrenkaan tai ehkäisyalaastari poistamispäivänä, mutta viimeistään silloin, kun seuraava emätinrenas tai ehkäisyalaastari olisi pitänyt ottaa käyttöön.

- Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisy menetelmästä (vain progestiinia sisältävä ehkäisytabletti, injektio, kapseli) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä (kierukasta)

Pelkkää progestiinia sisältävästä tabletista voidaan siirtyä käyttämään Seasonique-tabletteja koska tahansa (kapselistai tai kierukasta sen poistamispäivänä, injektioista seuraavana suunniteltuna injektio päivänä), mutta kaikissa näissä tapauksissa nainen ohjeistetaan käyttämään lisäksi estemenetelmää (esim. kondomia) tablettien oton ensimmäisten 7 päivän ajan.

- Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Lisäehkäisyä ei tällöin tarvita.

- Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Tablettien käyttö aloitetaan 21-28 vuorokautta synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, on 7 ensimmäisen päivän aikana käytettävä lisäksi jotakin estemenetelmää (kuten kondomia). Jos nainen on kuitenkin jo ollut yhdynnässä, on raskaus suljettava pois ennen hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen varsinaisen käytön aloittamista tai odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

Laskimotromboembolisten tapahtumien lisääntynyt riski synnytyksen jälkeisenä aikana on kuitenkin huomioitava (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Imettävät naiset, ks. kohta 4.6.

Tabletin unohtaminen

Ehkäisyn luotettavuus voi heiketä, jos vaaleanpunaisten tablettien ottaminen on unohtunut, ja erityisesti silloin, jos nainen unohtaa ottaa läpipainopakkauksen ensimmäisiä tabletteja.

Jos nainen huomaa 12 tunnin kuluessa normaalista ottoajasta, että vaaleanpunaisen tabletin ottaminen on unohtunut, unohtunut tabletti pitää ottaa välittömästi. Seuraava tabletti otetaan normaalisti tavanomaiseen aikaan.

Jos nainen huomaa yli 12 tunnin kuluttua normaalista ottoajasta, että yhden tai useamman vaaleanpunaisen tabletin ottaminen on unohtunut, ehkäisyteho voi olla heikentynyt. Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

1. tabletin ottaminen ei saa koskaan katketa yli 7 päivän ajaksi
2. hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Seuraavat ohjeet auttavat ottamaan tabletit oikein päivittäin:

Vaaleanpunaisten levonorgestreeli/etinyyliestradiolitablettien ottaminen unohtunut

- Päivinä 1-7 (viikko 1)

Viimeisin unohtunut vaaleanpunainen tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Tämän jälkeen seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Lisäksi estemenetelmää (esim. kondomia) on käytettävä lisäehkäisyä seuraavan 7 vuorokauden ajan. Jos nainen oli yhdynnässä viimeisten 7 vuorokauden aikana ennen tabletin unohtumista, raskauden mahdollisuus on huomioitava. Mitä useampi tabletti unohtuu, ja mitä lähempänä valkoisten tablettien jaksoa unohdus tapahtuu, sitä suurempi on raskauden mahdollisuus.

- Päivinä 8-77 (viikot 2-11)

Viimeisin unohtunut vaaleanpunainen tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Tämän jälkeen seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Lisäehkäisyä ei tarvita edellyttäen, että nainen on ottanut unohtunutta tablettia edeltävät 7 vuorokauden tabletit tavalliseen tapaan. Jos nainen on unohtanut useamman kuin yhden tabletin, häntä on ohjeistettava käyttämään lisäehkäisyä seuraavien 7 vuorokauden ajan.

- Päivinä 78-84 (viikko 12)

Ehkäisyn luotettavuuden heikkeneminen on todennäköistä 7 vuorokauden pelkkää etinyyliestradiolia sisältävän tablettijakson lähestymisen vuoksi. Ehkäisyteho voidaan kuitenkin säilyttää säätämällä tablettien ottoaikataulua. Lisäehkäisyyn ei ole tarvetta edellyttäen, että nainen on ottanut kaikki unohdusta edeltäneiden 7 vuorokauden tabletit oikein. Jos näin ei ole, naisen on käytettävä lisäehkäisyä seuraavan 7 vuorokauden ajan. Lisäksi hänen on lopetettava vaaleanpunaisten yhdistelmätablettien otto ja siirryttävä käyttämään valkoisia, pelkkää etinyyliestradiolia sisältäviä tabletteja jättäen unohtamansa tablettimäärän verran valkoisia tabletteja ottamatta. Näin aikaansaadaan tyhjennysvuoto. Tämän jälkeen nainen voi aloittaa uuden Seasonique-jakson alusta.

Valkoisten etinyyliestradiolitablettien ottaminen unohtunut (viikko 13)

Unohtuneet tabletit jätetään ottamatta ja muiden tablettien ottamista jatketaan tavanomaiseen aikaan, kunnes pakkaus on käytetty loppuun. Lisäehkäisyä ei tarvita.

Jos naisella ei esiinny tyhjennysvuotoa viikolla 13 (kun hän ottaa valkoisia etinyyliestradiolitabletteja), raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen uuden 91 päivän jakson aloittamista.

Ohjeet ruoansulatuselimistön häiriöiden yhteydessä

Ruoansulatuselimistön voimakkaiden häiriöiden (esim. oksentelu tai ripuli) yhteydessä valmiste ei välttämättä imeydy täydellisesti, jolloin on huolehdittava lisäehkäisystä.

Jos nainen oksentaa 3-4 tunnin kuluessa tablettien ottamisesta, hänen on noudatettava tabletin otton unohtamisen varalta annettuja neuvoja.

Jos nainen ei halua muuttaa normaalia tabletin ottotapaansa, hän voi ottaa ylimääräisen vaaleanpunaisen tabletin pakkauksen viimeisestä rivistä (viikko 12).

Seasonique-valmisteen tehoa ja turvallisuutta hedelmällisessä iässä olevien, alle 18-vuotiaiden naisten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa:

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei saa käyttää alla luetelluista tiloissa. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.

- Laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - Laskimotromboembolia: tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia [KE])
 - Tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - Suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - Useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4).
- Valtimotromboembolia tai sen riski
 - Valtimotromboembolia: tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. *angina pectoris*)
 - Aivoverisuonisairaus - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - Tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardiolipiinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
 - Anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
 - Monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski, kuten:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemia
- pankreatiitti tai aiemmin ilmennyt haimatulehdus, jos siihen liittyy/liittyi vaikea hypertriglyseridemia
- nykyinen tai aiemmin ilmennyt vaikea maksasairaus, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- nykyinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain
- todetut tai epäillyt sukupuolihormoniriippuvaiset maligniteetit (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
- diagnosoimaton verenvuoto emättimestä
- yhdessä mäkikuisma-rohdosvalmisteen (*Hypericum perforatum*) kanssa
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-yhdistelmää, dasabuviiria, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää sekä sofobuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Minkä tahansa alla mainitun tilan tai riskitekijän ilmetessä Seasonique-valmisteen sopivuudesta on keskusteltava käyttäjän kanssa.

Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin selvittääkseen, onko Seasonique-valmisteen käyttö keskeytettävä.

Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboemboolian (VTE) riski

Minkä tahansa hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemboolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pienin VTE:n riski. Toistaiseksi ei tiedetä, miten suuri Seasonique -valmisteen käyttöön liittyvä riski on suhteessa muiden levonorgestreelia sisältävien hormonaalisten yhdistelmävalmisteiden käyttöön liittyvään riskiin nähden. Päätöksen Seasonique-valmisteen käyttämisestä saa tehdä vasta sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin, ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski on suurentunut, kun hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.**

Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistään (ks. jäljempänä).

Epidemiologiset tutkimukset naisilla, jotka käyttävät pieniannoksista hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta (< 50 mikrog etinyyliestradiolia) ovat osoittaneet, että 6 – 12 näitä valmisteita käyttävälle naiselle 10 000:sta tulee kehittymään VTE yhden vuoden aikana.

Arviolta noin 6 naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät levonorgestreelia sisältävää hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana¹.

VTE-tapausten määrä yhtä hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttövuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana.

VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 %:ssa tapauksista

Ei tiedetä, miten Seasonique vaikuttaa tällaisten tapahtumien esiintyvyyteen verrattuna muihin levonorgestreelia sisältäviin hormonaalisiin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin.

Hormonaalisten yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä tromboosia on erittäin harvoin raportoitu esiintyneen muissa verisuonissa (esim. maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimoissa tai valtimoissa).

¹ Vaihteluvälin 5–7 keskipiste 10 000 naisvuotta kohden, mikä perustuu levonorgestreelia sisältävien hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön suhteelliseen riskiin verrattuna käyttämättömyyteen, jolloin riski on noin 2,3 –3,6,

Laskimotromboemboolian riskitekijät

Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien laskimotromboemboolisten komplikaatioiden riski voi suurentua huomattavasti, jos naisella on muita riskitekijöitä, erityisesti jos riskitekijöitä on useita (ks. taulukko).

Seasonique-valmiste on vasta-aiheinen naiselle, jolla on useita riskitekijöitä, jotka aiheuttavat suuren VTE:n riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa VTE:n kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Laskimotromboemboolian riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti, jos muitakin riskitekijöitä on olemassa.
Pitkittynyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävät traumat Huom! Väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä.	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa ehkäisytablettien käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisy menetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, eller Seasonique-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin jos suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, on potilas syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen <i>lupus erythematosus</i> , hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia.
Ikääntyminen	Erytyisesti yli 35 vuoden ikä.

Suonikohjujen ja pinnallisen laskimontukkotulehduksen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboosin alkamiseen tai etenemiseen ei ole yksimielisyyttä.

Laskimotromboemboolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6 "Hedelmällisyys, raskaus ja imetys").

Laskimotromboemboolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

- toisen jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai turvotus jalan laskimon kohdalla
- jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon värin muutos tai punoitus.

Keuhkoembolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä

- pistävä rintakipu
- vaikea pyöritys tai huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Jotkut näistä oireista (esim. hengenahdistus, yskä) ovat epäspesifisiä, ja ne voidaan tulkita virheellisesti yleisluontoisemmiksi tai vähemmän vaikeiksi tapahtumiksi (esim. hengitystieinfektioksi).

Muita verisuonitukoksen merkkejä voivat olla mm. äkillinen kipu, turvotus ja sinertävä värimuutos raajassa.

Jos tukos ilmenee silmässä, oireena voi olla esim. kivuton näön hämärtyminen, joka voi edetä näön menetykseen. Joskus näön menetys voi tapahtua lähes välittömästi.

Valtimotromboembolian (ATE) riski

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboembolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. ohimenevä verenkiertohäiriö (TIA); aivohalvaus) riski. Valtimotromboemboliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboembolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä on suurempi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Seasonique-valmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboemboliariskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin. Tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	E erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehoitettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. E erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytöstä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire)
	hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston haittatapahtumiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemiat, sydämen läppävikat ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

Valtimotromboembolian (ATE) oireet

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he

käyttävät hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)
- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
- äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnan menetys tai pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

Ohimenevät oireet viittaavat siihen, että tapahtuma on ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Kasvaimet

Kohdunkaulan syövän riskin lisääntymistä hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden pitkäaikaisilla (> 5 vuotta) käyttäjillä on raportoitu joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa, mutta on yhä kiistanalaista, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät, kuten sukupuolikäyttäytyminen ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla rintasyövän riski on hieman lisääntynyt (suhteellinen riskikerroin 1,24). Lisääntynyt riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön lopettamisen jälkeen. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnoosien suurentunut määrä nykyisillä ja juuri käytön lopettaneilla hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä on pieni suhteessa rintasyövän kokonaisriskiin. Näistä tutkimuksista ei ole saatu näyttöä syy-yhteyksistä. Havaittu riskin lisääntyminen saattaa johtua hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjien rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista, hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden biologisista vaikutuksista tai kummastakin tekijästä yhdessä. Diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin niillä, jotka eivät ole koskaan käyttäneet yhdistelmäehkäisyvalmisteita.

Harvinaisissa tapauksissa on hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä raportoitu hyvänlaatuisia maksakasvaimia ja vieläkin harvinaisemmissa tapauksissa pahanlaatuisia maksakasvaimia. Nämä kasvaimet ovat yksittäisissä tapauksissa johtaneet hengenvaaralliseen vatsansisäiseen verenvuotoon. Maksakasvaimen mahdollisuus on otettava erotusdiagnostisesti huomioon, jos hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelon sisäisestä verenvuodosta.

Suurempiannoksisia hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita (50 mikrogrammaa etinyyliestradiolia) käytettäessä kohdun limakalvon syövän ja munasarjasyövän riski pienenee. Sitä ei ole vielä varmistettu, koskeeko tämä myös pienempiannoksisia hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita.

Muut sairaustilat

Hypertriglyseridemia tai sen esiintyminen suvussa voi suurentaa haimatulehduksen riskiä hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä.

Vaikka vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä, on kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen harvinaista. Hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön välitön lopettaminen on perusteltua vain näissä harvoissa tapauksissa. Jos entuudestaan korkeasta verenpaineesta kärsivien potilaiden jatkuvasti koholla olevat verenpainearvot tai merkittävästi kohonnut verenpaine eivät reagoi riittävästi verenpainelääkitykseen hormonaalisen

yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön aikana, hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö on lopetettava. Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön jatkamista voidaan harkita, jos verenpainelääkityksellä saavutetaan normotensio.

Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu sekä raskauden että hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön ei ole pitävää näyttöä: ikterus ja/ tai kolestaasiin liittyvä kutina; sappikivet; porfyria; SLE (systeminen lupus erythematosus); hemolyytis-ureeminen oireyhtymä; Sydenhamin korea; *herpes gestationis*; otoskleroosiin liittyvä kuulonvaja.

Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksan toimintaa kuvaavat arvot ovat palautuneet normaalitasolle. Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö on lopetettava, jos raskauden aikana ensimmäistä kertaa ilmennyt tai sukupuolihormoneihin liittyvä kolestaattinen keltaisuus tai kolestaasiin liittyvä kutina uusiutuvat.

Vaikka hormonaaliset yhdistelmäehkäisyvalmisteet saattavat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukosinsietoon, matala-annoksisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita (joissa < 0,05 mg etinyyliestradiolia) käyttävien diabeetikkojen hoitoannostuksen muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Diabetesta sairastavia naisia on kuitenkin seurattava tarkoin hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön aikana, etenkin ensimmäisinä käyttökuukausina.

Endogeenisen masennuksen, epilepsian, Crohnin taudin sekä haavaisen koliitin pahenemista on raportoitu hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön aikana.

Maksaläiskiä saattaa esiintyä satunnaisesti hormonaalisen ehkäisyvälineen käytön yhteydessä, varsinkin naisilla, joilla on aiemmin ollut raskaudenaikaisia maksaläiskiä. Naisten, joilla on taipumus saada maksaläiskiä, tulisi välttää altistumista auringolle ja ultraviolettisäteilylle hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön aikana.

Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvälineiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

Lääkärintarkastus

Ennen Seasonique-valmisteiden käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista on käyttäjän sairaushistoria selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi) sekä suljettava pois raskauden mahdollisuus. Verenpaine on mitattava ja käyttäjälle on tehtävä lääkärintarkastus huomioiden vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Seasonique-valmisteiden käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muiden hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyvään riskiin, laskimo- ja valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa.

Naista on myös neuvottava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Tarkastuskäyntien tiheyden ja luonteen pitää perustua vakiintuneisiin hoitosuosituksiin, ja ne on toteutettava kunkin naisen kliinisten tarpeiden mukaisesti.

Käyttäjälle on kerrottava, että hormonaaliset ehkäisyvälineet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) tai muilta sukupuolitaudeilta.

Tehon heikkeneminen

Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tehoa voivat heikentää esim. tablettien unohtaminen (ks. kohta 4.2), ruoansulatuselimistön häiriöt (ks. kohta 4.2) tai muu samanaikainen lääkitys (ks. kohta 4.5).

Vuotohäiriöt

Kaikki hormonaaliset yhdistelmäehkäisyvalmisteet voivat aiheuttaa epäsäännöllisiä vuotoja (tiputtelu- tai läpäisyvuotoa), etenkin ensimmäisten 3 kuukauden aikana. Siksi epäsäännöllistä vuotoa kannattaa alkaa tutkia, jos vuotohäiriöt jatkuvat.

Seasonique-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aikataulun mukainen (tyhjennys-) vuoto ja/tai tiputtelu pysyivät melko vakioina ajan kuluessa, vuodon ja/tai tiputtelun kestäessä 3 päivää jokaista 91 päivän jaksoa kohden. Suunnittelemaan verenvuoto ja tiputtelu vähenivät peräkkäisten 91 päivän jaksojen aikana.

Jos suunnittelemaan tiputtelua tai verenvuotoa ilmenee, käyttäjää on neuvottava jatkamaan tablettien ottamista entiseen tapaan. Jos verenvuoto on itsepintaista tai pitkittynyttä, naista on kehoitettava kääntymään lääkärin puoleen.

ALAT-arvojen kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa hepatiitti C:tä (HCV) sairastavia potilaita hoidettiin ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-yhdistelmää ja dasabuviiria sisältävillä lääkkeillä, ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvojen (ALAT) todettiin nousseen yli viisinkertaisiksi suhteessa normaaliarvojen ylärajaan (ULN) merkitsevästi useammin niillä naisilla, jotka käyttivät myös etinyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita. ALAT-arvojen kohoamista havaittiin myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää sekä sofobuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältävillä hepatiitti C -viruslääkkeillä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Seasonique-tabletti sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Vaaleanpunaiset Seasonique-tabletit sisältävät atsoväriaineita nimeltä alluranpunainen (E129), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti käytössä olevien lääkkeiden lääkemääräystietoja on katsottava mahdollisten yhteisvaikutusten tunnistamiseksi.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Seasonique-valmisteeseen

Ehkäisytablettien ja muiden lääkevalmisteiden väliset yhteisvaikutukset voivat aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai heikentää ehkäisytehoa. Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavista yhteisvaikutuksista.

Maksametabolia

Yhteisvaikutuksia voi esiintyä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka indusoivat maksaentsyymejä ja voivat siten lisätä sukupuolihormonien puhdistumaa [tällaisia lääkkeitä ovat esim. fenytoiini, barbituraatit, primidoni, karbamatsapiini, rifampisiini, bosentaani, vemurafenibi ja HIV-lääkitys (esim. ritonaviiri, nevirapiini) ja mahdollisesti myös okskarbatsepiini, topiramaatti, felbamaatti, griseofulviini ja valmisteet, jotka sisältävät mäkikuisma-rohdosvalmistetta (*Hypericum perforatum*)]. Maksimaalinen entsyymi-induktio havaitaan yleensä noin 10 päivän kuluttua, mutta se saattaa jatkua ainakin 4 viikkoa lääkehoidon lopettamisen jälkeen.

Hoito

Naisten, jotka saavat lyhytaikaista hoitoa jollakin yllä mainituista lääkevalmisteista tai yksittäisellä vaikuttavalla aineella (maksaentsyymejä indusoivat lääkeaineet) lukuun ottamatta rifampisiinia, on väliaikaisesti käytettävä estemenetelmää hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen lisäksi, ts. kyseisen lääkevalmisteen samanaikaisen annon ajan ja 7 päivän ajan hoidon loppumisen jälkeen.

Rifampisiinihoitoa saavien naisten on käytettävä estemenetelmää hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen lisäksi rifampisiinin annon ajan ja 28 päivän ajan hoidon loppumisen jälkeen.

Naisille, jotka saavat maksaentsyymejä indusoivia vaikuttavia aineita sisältävää pitkäaikaista hoitoa, suositellaan toista luotettavaa, ei-hormonaalista ehkäisy menetelmää.

Seasonique-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden ja lamotrigiinin samanaikaisen käytön on osoitettu pienentävän lamotrigiinin pitoisuuksia noin 50 %. Tämä yhteisvaikutus saattaa johtua valmisteen sisältämästä estrogeenista, sillä vaikutusta ei esiinny annettaessa pelkkää progestiinia. Potilasta, jota jo hoidetaan lamotrigiinilla, on tarkkailtava huolellisesti ja lamotrigiiniannosta on ehkä säädettävä ehkäisyvalmisteen antamista aloitettaessa tai lopetettaessa. Toisaalta on vältettävä ehkäisytablettien antamisen aloittamista

lamotrigiinin titrauksen aikana.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikaiseen käyttöön ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-yhdistelmää, dasabuviiria yhdistettynä ritonaviirin kanssa tai ilman, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden kanssa liittyy suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Näin ollen Seasonique-tabletteja käyttävien naisten on siirryttävä toisen ehkäisymenetelmän käyttöön (pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisyvalmisteet tai ei-hormonaaliset menetelmät) ennen hoidon aloitusta näillä lääkehoidoilla. Seasonique-valmisteen käytön voi aloittaa uudestaan 2 viikkoa näiden hoitojen päättymisen jälkeen.

Laboratoriokokeet

Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö voi aiheuttaa muutoksia eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa ja hiilihydraattiainevaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä viitearvoalueella.

Kilpirauhashormonin korvaushoitoa saavat naisille on ehkä annettava suurempia kilpirauhashormoniannoksia, koska tyroksiinia sitovan globuliinin määrä seerumissa lisääntyy hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käytettäessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Seasonique-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Seasonique-hoidon aikana, hoito pitää lopettaa välittömästi. Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski ei ole suurentunut ennen raskautta hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttäneiden naisten lapsilla, eikä teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta on käytetty tahattomasti raskauden varhaisvaiheessa.

Eläinkokeissa on todettu haittavaikutuksia tiineyden ja laktaation aikana (ks. kohta 5.3). Näiden eläinkokeiden perusteella vaikuttavien yhdisteiden hormonaalisen vaikutuksen aiheuttamia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytöstä raskauden aikana saadut yleiset kokemukset eivät kuitenkaan osoittaneet varsinaisia haittavaikutuksia ihmisillä.

Kun Seasonique-valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

Hormonaaliset yhdistelmäehkäisyvalmisteet saattavat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita suositellaan käytettäväksi vasta, kun lapsi on vieroitettu rintamaidosta. Pieniä määriä hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta ja/tai sen metaboliitteja voi erittyä maitoon valmisteen käytön aikana. Nämä määrät voivat vaikuttaa lapseen.

Hedelmällisyys

Seasonique on tarkoitettu raskauden ehkäisyyn.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä ei ole havaittu vaikutuksia ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Seasonique-valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kliinisessä pivotaalitutkimuksessa. Tähän 12 kuukautta kestäneeseen, satunnaistettuun avoimeen monikeskustutkimukseen osallistui 18-40-vuotiaita naisia, joista 1 006 otti vähintään yhden annoksen Seasonique-valmistetta.

Yleisimmin raportoituja hoidon aikana ilmenneitä haittavaikutuksia olivat epäsäännöllinen ja runsas verenvuoto kohdusta, painon nousu ja akne.

Muiden, Seasonique-valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaittujen ja raportoitujen haittavaikutusten esiintyvyys on tuntematon.

Haittavaikutustaulukko

Esiintymistiheys on määritelty seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon, (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
<i>Infektiot</i>			Sieni-infektio, sienivaginoosi, bakteerivaginoosi, bakteerivaginiitti, virtsarakon tulehdus, gastroenteriitti, sinuiitti faryngiitti, emättimen kandidiaasi, emätininfektio, vaginiitti		
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>			Rintojen fibrokystinen sairaus, kohtumyoomat, kohtumyoomien paheneminen		
<i>Veri ja imukudos</i>			Anemia		
<i>Immuunijärjestelmä</i>					Yliherkkyysreaktio
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>			Lisääntynyt ruokahalu, ruokahaluttomuus, vähentynyt ruokahalu, diabetes, insuliiniresistenssi		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Mielialan vaihtelut, libidon heikentyminen, masennus	Ärtyneisyys, ahdistuneisuus, masennuksen paheneminen, masentunut mieliala, psyykkinen pahanolontunne, unettomuus, orgasmihäiriöt, harhaluuloisuus		
<i>Hermosto</i>		Päänsärky ¹ , migreeni ²	Huimaus, heikentynyt tuntoherkkyys, lisääntynyt tuntoherkkyys		Tajunnan menetys

<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			Kiertohuimaus		
<i>Sydän</i>			Palpitaatio, takykardia		
<i>Verisuonisto</i>			Kuumat aallot, hypertensio, hypertension paheneminen, ortostaattinen hypotensio	Valtimo- trombo- embolia (ATE), laskimo- trombo- embolia (VTE)	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			Nenän sivuonteloiden tukkoisuus	Keuhko- embolia, keuhkotrom- boosi	
<i>Ruoansulatus- elimistö</i>		Pahoin- vointi ³ , vatsakipu ⁴	Oksentelu, dyspepsia, ripuli, ummetus,		
<i>Maksa ja sappi</i>			Kolekystiitti, kolelitiaasi		
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Akne ⁵	Ihottuma, epänormaali hiustenkasvu, epänormaali hiusten rakenne, hypotrikoosi, kynsisairaus, yöhikoilu, valoherkkyysreaktio, ihon hyperpigmentaatio		Hiustenlähtö
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			Ääreisosien turvotus, selkäkipu, lihaskouristukset, nivelkipu, niveljäykkyys, lihaskipu, niskakipu		Kipu raajoissa
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Metrora- ragia	Menor- ragia, rintojen arkuus, dysmenor- rea	emättimen tai ulkosynnyntien kuivuus, kohdun kouristelu, rintojen kipu, epäsäännölliset kuukautiset, rintojen turvotus, rintojen suureneminen, kivulias yhdyntä, verenvuoto yhdynnän jälkeen, eritevuoto emättimestä, eritevuoto rinnoista, sukupuolielinten kutina, sukupuolielinten ihottuma, lantiokipu, munasarjojen monirakkulatauti, ulkosynnyntien sairaus, epämiellyttävä tunne ulkosynnyttimissä tai emättimessä		

<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			Uupumus, edeema ⁶ , kipu, rintakipu, kuumotus, influenssan kaltainen sairaus, huonovointisuus, kuume		
<i>Tutkimukset</i>		Painon nousu	Kohonnut verenpaine, kohonneet lipidiarvot, painon lasku		

¹ mukaan lukien pahentunut päänsärky ja jännityspäänsärky

² mukaan lukien pahentunut migreeni ja aurallinen migreeni

³ mukaan lukien voimistunut pahoinvointi

⁴ mukaan lukien vatsan distensio, ylävatsan kipu ja alavatsan kipu

⁵ mukaan lukien pahentunut akne

⁶ mukaan lukien perifeerinen edeema

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on havaittu valtimoiden ja laskimoiden tromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien lisääntynyt riski. Näitä tapahtumia ovat mm. sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), laskimoveritulppa ja keuhkoembolia. Tapahtumia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on ilmoitettu esiintyneen seuraavia vakavia haittavaikutuksia. Näitä käsitellään kohdassa 4.4, Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet:

- laskimoiden tromboemboliat
- valtimoiden tromboemboliat
- korkea verenpaine
- maksakasvaimet
- masennus
- sellaisten tilojen ilmeneminen tai paheneminen, joiden kohdalla yhteys hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön ei ole varmaa: Crohnin tauti, haavainen koliitti, epilepsia, migreeni, kohdun myooma, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, *herpes gestationis*, Sydenhamin korea, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, kolestaattinen keltaisuus
- maksaläiskät
- hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksan toimintaa kuvaavat arvot ovat palautuneet normaalitasolle
- eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Rintasyöpädiagnoosin esiintyvyys on hyvin niukasti lisääntynyt hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttäjien keskuudessa. Koska rintasyöpä on alle 40-vuotiailla naisilla harvinainen, rintasyöpädiagnoosien lisääntynyt määrä on pieni suhteessa rintasyövän kokonaisriskiin. Syy-yhteys hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön on tuntematon. Ks. lisätietoja kohdista 4.3 ja 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Vakavista haittavaikutuksista ehkäisytablettien yliannostuksen yhteydessä ei ole raportoitu. Yhdistelmäehkäisytableteista saadun yleisen käyttökokemuksen perusteella tässä tapauksessa voi esiintyä seuraavia oireita: pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen vuoto emättimestä. Antidootia ei ole ja hoito on oireenmukainen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, Systemisesti käytettävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet.
ATC- koodi: G03AA07

Pearlin kokonaisluku (18-35-vuotiaat): 0,76 (ylempi kaksisuuntainen 95 %:n luottamusraja 1,76)
Pearlin luku (menetelmän virhearvio, 18-35-vuotiaat): 0,26 (ylempi kaksisuuntainen 95 %:n luottamusraja 0,80)
Pearlin kokonaisluku (18-40-vuotiaat): 0,67 (ylempi kaksisuuntainen 95 %:n luottamusraja 1,56)

Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden ehkäisyteho perustuu eri tekijöiden yhteisvaikutukseen, joista tärkeimpinä pidetään ovulaation estymistä ja muutoksia kohdunkaulan liman erityksessä.

Seasonique on yhdistelmäehkäisytabletti, jota otetaan pidennetyn aikataulun mukaisesti 91 päivän ajan. Tämän vuoksi tyhjennysvuoto tulee vain neljä kertaa vuodessa. Seasonique-valmistetta käytettäessä otetaan pidennetyn aikataulun viimeisinä 7 päivänä (päivinä 85-91) lumetabletin sijasta 10 mikrogrammaa etinyyliestradiolia; tämä parantaa munasarjojen follikkelien suppressiota ja vähentää vahingossa tapahtuvan ovulaation riskiä. Ei kuitenkaan tiedetä, missä määrin tämä muuttaa ehkäisyn tehoa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Seasonique-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa raskaudenehkäisyssä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2 tuntia suun kautta antamisen jälkeen. Levonorgestreeli imeytyy täydellisesti suun kautta otettuna (biologinen hyötyosuus lähes 100 %) eikä sillä ole ensikierron metaboliaa. Etinyyliestradioli imeytyy maha-suolikanavasta, mutta suolen limakalvossa ja maksassa tapahtuvan ensikierron metabolian vuoksi sen biologinen hyötyosuus on noin 43 %.

Vakaa tila

Seasonique-valmisteen jatkuvan käytön aikana levonorgestreelin pitoisuus seerumissa nousee noin 3-kertaiseksi ja etinyyliestradiolin pitoisuus noin 1,6-kertaiseksi päivään 21 mennessä verrattuna hoitopäivään 1.

Päivittäiset altistukset levonorgestreelille ja etinyyliestradiolille päivänä 21, mikä vastaa tyypillistä 3 viikon ehkäisyohjelmaa, ja päivänä 84, eli pidennetyn ehkäisyohjelman lopussa, olivat keskenään samanlaiset eikä lääkettä ollut kertynyt elimistöön.

Jakautuminen

Levonorgestreeli sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, pääasiassa sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG) ja seerumin albumiiniin. Etinyyliestradioli sitoutuu voimakkaasti (noin 95-prosenttisesti) mutta ei-spesifisesti seerumin albumiiniin. Etinyyliestradioli ei sitoudu SHBG:hen, mutta saa aikaan SHBG:n pitoisuuden nousun seerumissa, vaikuttaen levonorgestreelin suhteelliseen jakautumiseen eri proteiinifraktioihin (SHBG:hen sitoutuneen fraktion suureneminen ja albumiiniin sitoutuneen fraktion pieneneminen).

Biotransformaatio

Imeytymisen jälkeen levonorgestreeli konjugoituu kohdassa 17 β -OH muodostaen sulfaattia ja vähemmässä määrin glukuronidikonjugaatteja plasmassa.

Etinyyliestradiolin ensikierron metaboliaan sisältyy etinyyliestradioli-3-sulfaatin muodostuminen suolen seinämässä, minkä jälkeen osa jäljelle jääneestä muuttumattomasta etinyyliestradiolista 2-hydroksyloituu maksan sytokromi P-450 3A4:n vaikutuksesta. Hydroksyloituneet metaboliitit metyloituvat ja/tai konjugoituvat vielä lisää.

Eliminaatio

Noin 45 % levonorgestreelistä ja sen metaboliiteista erittyy virtsaan ja noin 32 % erittyy ulosteeseen, pääasiassa glukuronidikonjugaatteina. Levonorgestreelin terminaalinen puoliintumisaika Seasonique-kertaannoksen jälkeen oli noin 34 tuntia.

Etinyyliestradioli erittyy virtsaan ja ulosteeseen glukuronidina ja sulfaattikonjugaatteina, ja käy läpi enterohepaattisen kiertokulun. Etinyyliestradiolin terminaalinen puoliintumisajan todettiin Seasonique-kertaannoksen jälkeen olevan noin 18 tuntia.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laboratorioeläimillä levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin vaikutukset rajoittuivat sellaisiin, joihin liittyi tunnistettu farmakologinen vaikutus. Erityisesti lisääntymistoksisuustutkimuksissa paljastui alkio- ja sikiötoksisia vaikutuksia eläimillä.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevista tutkimuksista saadut prekliiniset tiedot etinyyliestradiolista ja levonorgestreelistä eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle. On kuitenkin muistettava, että sukupuolisteroidit saattavat edistää tiettyjen hormoniriippuvaisten kudosten ja kasvainten kasvua.

Ympäristöriskin arviointi (ERA)

Ympäristöriskiä arvioivat tutkimukset ovat osoittaneet, että etinyyliestradiolia sisältävät valmisteet aiheuttavat riskin vesiympäristölle, erityisesti kaloille (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Vaaleanpunaiset, kalvopäällysteiset tabletit:

Tabletin ydin:

Laktoosi

Hypromelloosi

Mikrokiteinen selluloosa

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 400

Alluranpunainen (E129)

Polysorbaatti 80

Briljanttisininen (E133)

Valkoiset, kalvopäällysteiset tabletit:

Tabletin ydin:

Laktoosi

Polakriliinikalium

Mikrokiteinen selluloosa

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:
Titaanidioksidi (E171)
Polydeksstroosi FCC
Hypromelloosi
Triasetiini
Makrogoli 8000

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kukin pakkaus sisältää 91 kalvopäällysteistä tablettia (84 vaaleanpunaista tablettia ja 7 valkoista tablettia) kolmessa läpipainopakkauksessa:
2 x 28 vaaleanpunaista kalvopäällysteistä tablettia + 1 x (28 vaaleanpunaista kalvopäällysteistä tablettia + 7 valkoista kalvopäällysteistä tablettia).

Nämä kolme PVC/TE PVDC//alumiini -läpipainopakkausta ovat kartonkikotelossa, joka on pakattu foliopussiin ja rasiaan pakkausselosteen kera.

Valkoiset tabletit on pakattu kolmannen läpipainolevyn viidenteen (viimeiseen) riviin. Vain kolmas läpipainolevy sisältää viisi rivillistä tabletteja ja tämä levy on suorakaiteen muotoinen.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kuten kaikki etinyyliestradiolia sisältävät valmisteet, tämäkin lääkevalmiste voi aiheuttaa riskin vesiympäristölle (ks. kohta 5.3). Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Theramex Ireland Limited
Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1, D01 YE64
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33439

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.11.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.1.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.10.2020