1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seasonique® 150 Mikrogramm/30 Mikrogramm + 10 Mikrogramm, Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede pinkfarbene Filmtablette enthält 150 Mikrogramm Levonorgestrel und 30 Mikrogramm Ethinylestradiol.
Jede weiße Filmtablette enthält 10 Mikrogramm Ethinylestradiol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede pinkfarbene Tablette enthält: 63,02 mg Lactose und 0,169 mg Allurarot-Aluminium-Komplex (E129)
Jede weiße Tablette enthält 69,20 mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette. Die Levonorgestrel/Ethinylestradiol-Tabletten sind pinkfarbene, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von etwa 5,7 mm und der Prägung „172“ auf der einen und „T“ auf der anderen Seite.
Die Ethinylestradiol Tabletten sind weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von etwa 5,7 mm und der Prägung „173“ auf der einen und „T“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, *Seasonique*® zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von *Seasonique*® mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Seasonique® ist ein orales Kontrazeptivum für den Langzyklus. Die Tabletten werden 91 Tage hintereinander eingenommen. Jede anschließende 91-Tage-Packung wird am Tag nach der Einnahme der letzten Tablette der vorigen Packung begonnen.

Die *Seasonique*®-Packung besteht aus 84 Kombinationstabletten mit 150 Mikrogramm Levonorgestrel und 30 Mikrogramm Ethinylestradiol sowie 7 Tabletten mit 10 Mikrogramm Ethinylestradiol.

Wie ist *Seasonique*® einzunehmen?
Die Tabletten werden kontinuierlich über 91 Tage eingenommen. Jeden Tag muss ungefähr zur gleichen Uhrzeit eine Tablette in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden.

An 84 aufeinanderfolgenden Tagen wird je eine pinkfarbene Tablette mit Levonorgestrel und Ethinylestradiol eingenommen. Danach wird an 7 aufeinanderfolgenden Tagen je eine weiße Tablette mit Ethinylestradiol eingenommen; in diesem Zeitraum tritt üblicherweise die Entzugsblutung auf.

Wie wird die Einnahme von *Seasonique*® begonnen?
Die Tabletten müssen jeden Tag, bei Bedarf mit etwas Wasser, ungefähr zur gleichen Uhrzeit in der Reihenfolge eingenommen werden, die auf der Blisterpackung angegeben ist. An 91 aufeinanderfolgenden Tagen wird je eine Tablette eingenommen. An 84 aufeinanderfolgenden Tagen wird je eine pinkfarbene Tablette eingenommen, danach wird an 7 aufeinanderfolgenden Tagen je eine weiße Tablette eingenommen. Während der 7 Tage, an denen eine weiße Tablette eingenommen wird, sollte eine Entzugsblutung auftreten.
Jeder anschließende 91-tägige Zyklus beginnt ohne Unterbrechung am gleichen Wochentag, an dem die Anwenderin die erste *Seasonique*®-Tablette eingenommen hat, und folgt dem gleichen Schema.

- Keine vorherige Anwendung hormoneller Kontrazeptiva (im Vormonat)

Die erste Tablette wird an Tag 1 des natürlichen Monatszyklus der Frau (= erster Tag ihrer Menstruationsblutung) eingenommen. Mit der Einnahme von *Seasonique*® kann auch später (d. h. an Tag 2–5 des Zyklus) begonnen werden; in diesem Fall wird jedoch die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode an den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme empfohlen.

- Umstellung von einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum (KHK), einem Vaginalring oder einem transdermalen Pflaster

Mit der Einnahme von *Seasonique*® wird möglichst am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des vorherigen KHK begonnen. Wenn ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster benutzt wurde, sollte die Einnahme von *Seasonique*® am Tag der Entfernung des Vaginalrings/Pflasters beginnen, spätestens jedoch, wenn die nächste Anwendung des Vaginalrings/Pflasters fällig wäre.

- Bei Umstellung von einem reinen Gestagen-Kontrazeptivum (Tabletten, Injektion, Implantat) oder einem gestagenfreisetzenden Intrauterinsystem (IUS)

Die Umstellung von einer reinen Gestagen-Pille auf *Seasonique*® kann an jedem beliebigen Tag (von einem Implantat oder einer Spirale am Tag der Entfernung, von einem injizierbaren Präparat an dem Tag, an dem die nächste Injektion fällig wäre) erfolgen. In allen diesen Fällen wird jedoch die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode an den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme empfohlen.

- Nach einer Fehlgeburt im ersten Trimenon (Frühabort)

Mit der Einnahme der Tabletten kann sofort begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen Kontrazeptionsmaßnahmen erforderlich.

- Nach einer Entbindung oder einer Fehlgeburt im zweiten Trimenon (Spätabort)

Die Tabletteneinnahme sollte an Tag 21 bis 28 nach der Entbindung bzw. dem Spätabort beginnen. Bei späterem Beginn ist an den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode erforderlich. Wenn die Frau bereits Geschlechtsverkehr hatte, muss vor Beginn der KHK-Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder das Einsetzen der nächsten Menstruationsblutung abgewartet werden.

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte jedoch bedacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Zur Einnahme während der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

Wenn die Tabletteneinnahme vergessen wurde

Die Zuverlässigkeit des Konzeptionsschutzes kann vermindert sein, wenn die Einnahme einer pinkfarbenen Tablette vergessen wurde. Dies gilt insbesondere für die ersten Tabletten in jeder neuen Packung.

Wenn die Frau innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit bemerkt, dass sie die Einnahme einer pinkfarbenen Tablette vergessen hat, sollte sie die vergessene Tablette sofort einnehmen und die Tabletteneinnahme dann zum gewohnten Zeitpunkt fortsetzen.

Wenn die Frau mehr als 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit bemerkt, dass sie die Einnahme einer oder mehrerer pinkfarbener Tabletten vergessen hat, ist der Konzeptionsschutz reduziert. Für das weitere Vorgehen gelten zwei grundsätzliche Regeln:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Zur Erzielung einer ausreichenden Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarial-Achse ist eine ununterbrochene 7-tägige Tabletteneinnahme erforderlich.

Dementsprechend kann für die tägliche Praxis folgende Empfehlung gegeben werden:

Pinkfarbene Levonorgestrel/Ethinylestradiol-Tabletten vergessen

- Zwischen Tag 1 und 7 (Woche 1)

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene pinkfarbene Tablette einnehmen sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten auf einmal eingenommen werden. Dann soll sie die Einnahme der Tabletten zur üblichen Zeit fortsetzen. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, angewendet werden. Wenn an den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Je mehr Tabletten ausgelassen werden und je näher dies zeitlich an der Phase der Einnahme der weißen Tabletten ist, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

- Zwischen Tag 8 und 77 (Woche 2 bis 11)

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene pinkfarbene Tablette einnehmen sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten auf einmal eingenommen werden. Dann soll sie die Einnahme der Tabletten zur üblichen Zeit fortsetzen. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, wie z. B.

ein Kondom, angewendet werden. Wenn an den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Je mehr Tabletten ausgelassen werden und je näher dies zeitlich an der Phase der Einnahme der weißen Tabletten ist, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

- Zwischen Tag 78 und 84 (Woche 12)

Das Risiko einer verminderten Zuverlässigkeit ist hoch, da das 7-tägige Einnahmeintervall mit den reinen Ethinylestradiol-Tabletten bevorsteht. Durch Anpassung des Tabletteneinnahmeplans kann jedoch ein reduzierter Empfängnisschutz immer noch verhindert werden. Es besteht keine Notwendigkeit für zusätzliche Verhütungsmaßnahmen, sofern die Patientin in den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Einnahme alle Tabletten korrekt eingenommen hat. Ist dies nicht der Fall, sollte die Patientin in den folgenden 7 Tagen zusätzliche Verhütungsmaßnahmen ergreifen sowie die Einnahme der pinkfarbenen kombinierten Tabletten einstellen und weiße Ethinylestradiol-Tabletten abzüglich der Tabletten, die sie vergessen hat, einnehmen, um die Entzugsblutung zu induzieren. Danach kann sie mit einem neuen Tablettenzyklus von *Seasonique*® beginnen.

Weiße Ethinylestradiol-Tabletten vergessen (Woche 13)
Die vergessenen Tabletten werden verworfen, und die Tabletteneinnahme wird wie gewohnt fortgesetzt, bis die Packung aufgebraucht ist. Es sind keine zusätzlichen Kontrazeptionsmaßnahmen erforderlich.

Wenn bei der Frau in Woche 13 (während der Einnahme der weißen Ethinylestradiol-Tabletten) keine Entzugsblutung auftritt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor sie mit einem neuen 91-tägigen Tablettenzyklus beginnt.

Im Falle gastrointestinaler Beschwerden
Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Durchfall) ist die Resorption möglicherweise unvollständig und zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind erforderlich.
Bei Erbrechen innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme einer Tablette sollte die Frau die Ratschläge für vergessene Tabletten befolgen.
Wenn die Frau ihren normalen Einnahmerhythmus der Tablette beibehalten möchte, kann sie eine der zusätzlichen pinkfarbenen Tabletten aus der letzten Reihe nehmen (Woche 12).

Kinder und Jugendliche
Die Wirksamkeit und Sicherheit von *Seasonique*® bei gebärfähigen Frauen unter 18 Jahren wurde nicht geprüft.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

4.3. Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte eine dieser Erkrankungen zum ersten Mal während der KHK-Anwendung auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - o Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzien) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - o Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - o Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - o Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - o Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
  - o Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
  - o Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin- Antikörper, Lupusantikoagulans)
  - o Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
  - o Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
    - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
    - Schwere Hypertonie
    - Schwere Dyslipoproteinämie
- Pankreatitis in Assoziation mit schwerer Hypertriglyzeridämie in der Gegenwart oder Vergangenheit
- Bestehende oder frühere schwere Lebererkrankung, solange die Leberwerte sich nicht normalisiert haben
- Bestehender oder früherer Lebertumor (gut- oder bösartig)
- Bekanntes oder vermutetes sexualhormonabhängiges Malignom (z. B. der Geschlechtsorgane oder der Brustdrüsen)
- Unklare Vaginalblutung
- Zusammen mit Johanniskraut (Hypericum perforatum)
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe; Allurarot-Aluminium-Komplex oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- *Seasonique*® ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von *Seasonique*® sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.
Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an Ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von *Seasonique*® beendet werden sollte.

Kreislauferkrankungen

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Daten einer retrospektiven Kohortenstudie deuten darauf hin, dass das mit Seasonique® assoziierte VTE-Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KHKs, die in einem 28-Tage-Zyklus verwendet werden 1,4-fach höher sein kann (HR 1,40, 95 % KI 0,90 – 2,19). Daten deuten darauf hin, dass dieses Risiko bei Frauen, die Seasonique® als erste orale Empfängnisverhütung verwenden, weiter erhöht werden kann. Die Entscheidung, *Seasonique*® anzuwenden sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von *Seasonique*®, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frauen kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrig dosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ca. 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.

Ungefähr 6[1] von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE.

Die Anzahl an VTE pro Jahr unter niedrig dosierten KHK ist geringer als die erwartete

[1] Mittelwert der Spannweite 5 – 7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1 – 2 % der Fälle tödlich.

Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z. B. in Venen oder Arterien der Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

Risikofaktoren für VTE

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle).

Seasonique® ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die insgesamt zu einem hohen Risiko für eine Venenthrombose führen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6- wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:
- unilaterale Schwellung des Beins und/ oder Fußes oder entlang einer Beinvene;
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird,
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein.

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:
- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens;
- plötzlich auftretender Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
- stechender Brustschmerz;
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn *Seasonique*® nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Daten aus einer longitudinalen retrospektiven Studie deuten darauf hin, dass ein höheres ATE-Risiko im Zusammenhang mit *Seasonique*® im Vergleich zu 28-Tage-Levonorgestrel-haltigen KHKs bestehen kann. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). *Seasonique*® ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt– in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle auf Seite 4

Symptome einer ATE

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:
- plötzliche Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Köperseite;
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall. Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:
- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition
Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

Tumoren

Einige epidemiologische Studien ergaben ein erhöhtes Risiko für Zervixkarzinome bei langjährigen KHK-Anwenderinnen (über 5 Jahre), doch besteht weiterhin Uneinigkeit darüber, inwieweit dieser Befund auf Störeffekte durch das Sexualverhalten oder andere Faktoren wie z. B. das humane Papillomavirus (HPV) zurückzuführen ist.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien zeigte, dass während der Einnahme eines KHK ein leicht erhöhtes relatives Risiko für die Diagnose Brustkrebs besteht (RR = 1,24). Dieses zusätzliche Risiko verschwindet allmählich im Laufe von 10 Jahren nach Beendigung der KHK-Anwendung. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 nur selten auftritt, ist die Zahl zusätzlicher Brustkrebsdiagnosen bei Anwenderinnen, die zu diesem Zeitpunkt ein KHK einnahmen oder kürzlich eingenommen hatten, im Verhältnis zum Gesamtrisiko für Brustkrebs gering. Ein Kausalzusammenhang wurde mit diesen Studien nicht bewiesen. Das beobachtete erhöhte Risiko kann an einer früheren Diagnose des Brustkrebses bei KHK-Anwenderinnen, den biologischen Wirkungen von KHK oder einer Kombination beider Faktoren liegen. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die irgendwann einmal ein KHK angewendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein KHK angewendet haben.

In seltenen Fällen wurde über gutartige Lebertumoren und in noch selteneren Fällen über bösartige Lebertumoren bei KHK-Anwenderinnen berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differenzialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei KHK-Anwenderinnen starke Oberbauchschmerzen, eine Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten.
Mit der Anwendung von höher dosierten KHK (50 µg Ethinylestradiol) verringert sich das Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinom. Ob dies auch für niedriger dosierte KHK gilt, muss noch bestätigt werden.

Sonstige Erkrankungen

Bei Frauen mit Hypertriglyzeridämie oder einschlägiger Familienanamnese ist während der Anwendung eines KHK das Risiko für eine Pankreatitis erhöht.

Zwar wurde bei vielen KHK-Anwenderinnen ein geringer Anstieg des Blutdrucks beobachtet, doch kommt es nur selten zu einer klinisch relevanten Blutdrucksteigerung. Nur in diesen seltenen Fällen ist die sofortige Beendigung der KHK-Einnahme gerechtfertigt. Wenn bei einer KHK-Anwenderin mit vorbestehender Hypertonie konstant erhöhte oder signifikant gestiegene Blutdruckwerte auf eine antihypertensive Behandlung nicht ausreichend ansprechen, muss das KHK abgesetzt werden. Wo dies sinnvoll erscheint, kann die KHK-Anwendung wieder aufgenommen werden, wenn sich mittels antihypertensiver Therapie normotone Werte erzielen lassen.

Über das Auftreten oder eine Verschlimmerung der folgenden Erkrankungen sowohl während der Schwangerschaft als auch während der Einnahme von KHK wurde berichtet, ein Zusammenhang mit der KHK-Anwendung wurde jedoch nicht eindeutig nachgewiesen: Cholestatisch bedingter Ikterus und/oder Pruritus, Gallensteine, Porphyrie, Systemischer Lupus erythematodes, Hämolytisches Urämiesyndrom, Chorea minor (Sydenham), Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust. Exogen verabreichte Östrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der KHK-Anwendung bis zur Normalisierung der Leberwerte erforderlich machen. Ein erneutes Auftreten von cholestatischem Ikterus und/oder cholestasebedingtem Pruritus, nachdem diese Beschwerden bereits früher während einer Schwangerschaft oder einer früheren Anwendung von Sexualhormonen aufgetreten sind, macht die Beendigung der KHK-Anwendung erforderlich.

KHK haben zwar Auswirkungen auf die periphere Insulinresistenz und die Glukosetoleranz, doch liegen keine Hinweise darauf vor, dass bei Diabetikerinnen, die ein niedrig dosiertes KHK (mit < 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden, das Therapieschema verändert werden müsste. Jedoch sollten Diabetikerinnen sorgfältig überwacht werden, insbesondere in der Frühphase der KHK-Anwendung.

Über eine Verschlechterung des Zustands bei Frauen mit endogenen Depressionen, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa während der KHK-Anwendung wurde berichtet.
Gelegentlich tritt ein Chloasma auf, insbesondere bei Frauen mit einem Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit Chloasma-Neigung sollten während der Anwendung von KHK eine Exposition gegenüber Sonnenlicht und ultraviolettem Licht meiden. Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten – mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme der Kontrazeption mit ***Seasonique***® muss eine vollständige medizinische Anamnese (einschließlich Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck muss gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, bei der sich der Arzt von den Kontraindikationen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) leiten lässt. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von ***Seasonique***® im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

Die Frau sollte auch angehalten werden, die Packungsbeilage sorgfältig durchzulesen und die darin enthaltenen Empfehlungen zu befolgen. Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollten sich an den etablierten Praxisrichtlinien orientieren und dem Einzelfall angepasst werden.

Die Frau sollte darauf hingewiesen werden, dass die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und

anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützt.

Reduzierte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KHK kann durch das Auslassen von Tabletten (siehe Abschnitt 4.2), durch gastrointestinale Beschwerden (siehe Abschnitt 4.2) sowie durch bestimmte Begleitmedikamente (siehe Abschnitt 4.5) beeinträchtigt werden.

Verminderte Zykluskontrolle

Bei allen KHK können unregelmäßige Blutungen (Schmierblutungen oder Durchbruchblutungen) auftreten, insbesondere während der ersten 3 Anwendungsmonate. Die Abklärung eventueller unregelmäßiger Blutungen sollte erfolgen, wenn die Blutungen anhalten.
In den klinische Studien mit *Seasonique*® traten die regelmäßigen (Entzugs-)Blutungen und/oder Schmierblutungen über die Zeit recht konstant und mit einer durchschnittlichen Dauer von 3 Tagen pro 91-tägigem Zyklus auf. Außerplanmäßige Blutung und außerplanmäßige Schmierblutungen gingen in den nachfolgenden 91-tägigen Zyklen zurück.
Die Frau sollte angewiesen werden, auch bei unregelmäßigen Blutungen oder Schmierblutungen die Tabletteneinnahme wie gewohnt fortzuführen. Wenn die Blutung persistiert oder verlängert ist, sollte die Frau ihren Arzt aufsuchen.

Anstieg der ALT

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Verhütungsmittel (KHK) verwendeten. ALT-Erhöhungen wurden ebenso mit antiviralen HCV-Medikamenten beobachtet, die Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Seasonique®-Tabletten enthalten Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Seasonique*® nicht einnehmen.

Die pinkfarbenen *Seasonique*®-Tabletten enthalten den Azofarbstoff Allurarot (E129), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Fachinformationen von gleichzeitig verordneten Arzneimitteln sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf *Seasonique*®

Wechselwirkungen zwischen oralen Kontrazeptiva und anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen. Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur beschrieben.

Leberstoffwechsel
Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die Leberenzyme induzieren, was eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben kann. Hierzu gehören z. B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Bosentan, Vemurafenib und Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion (z. B. Ritonavir, Nevirapin) und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten. Die maximale Enzyminduktion wird nach ungefähr 10 Tagen erreicht, kann dann aber nach Absetzen des Medikamentes für mindestens 4 Wochen anhalten.

Handhabung
Frauen, die kurzzeitig mit Arzneimitteln irgendeiner der oben genannten Substanzklassen oder mit einzelnen Wirkstoffen (leberenzyminduzierende Arzneimittel) mit Ausnahme von Rifampicin behandelt werden, sollten zusätzlich zum KHK vorübergehend eine Barrieremethode anwenden, d. h. während der Zeit der Einnahme der Begleitmedikation und noch 7 Tage nach deren Absetzen.
Frauen mit Rifampicin-Behandlung sollten zusätzlich zum KHK eine Barrieremethode für die Dauer der Rifampicin-Behandlung und über weitere 28 Tage anwenden.

Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit leberenzyminduzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nicht-hormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Einfluss von *Seasonique*® auf andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von KHK und Lamotrigin senkt die Lamotrigin-Konzentration um etwa 50 %. Diese Wechselwirkung kann auf die Östrogenkomponente zurückzuführen sein, da sie bei einer Gestagenmonotherapie nicht auftritt. Bei Frauen unter Lamotrigin sind eine engmaschige klinische Überwachung und eine mögliche Dosisanpassung zu Beginn der Behandlung angezeigt. Eventuell muss die Einnahme des Kontrazeptivums gestoppt werden. Die orale Kontrazeption sollte nicht während der Titrierungsphase der Lamotrigin-Behandlung begonnen werden.

Pharmakodynamische Gegenanzeigen
Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhungen steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Deshalb müssen *Seasonique*® Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimitteln beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimitteln kann mit *Seasonique*® wieder begonnen werden.

Laboruntersuchungen

Die KHK-Anwendung kann die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen beeinflussen, so z. B. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, die Plasmaspiegel von (Carrier-)Proteinen (z. B. kortikosteroidbindendes Globulin und die Lipid-/Lipoproteinfraktionen), die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels im Blut und die Parameter von Gerinnung und Fibrinolyse. Die Veränderungen bewegen sich jedoch im Allgemeinen innerhalb des Normbereichs.
Bei Frauen, die eine Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie erhalten, muss eventuell die Dosis des Schilddrüsenhormons erhöht werden, weil die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins unter KHK-Anwendung erhöht ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Seasonique® ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.
Wenn eine Schwangerschaft während der Behandlung eintritt, ist die Einnahme von *Seasonique*® sofort zu beenden. Ausführliche epidemiologische Studien haben weder ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen bei Kindern von Frauen, die vor ihrer Schwangerschaft KHK eingenommen hatten, noch für teratogene Wirkungen bei unbeabsichtigter KHK-Einnahme während der Schwangerschaft festgestellt.

Tierversuche zeigten Auswirkungen auf die Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der Ergebnisse dieser Tierversuche können Nebenwirkungen, die auf die hormonelle Wirkung der Arzneistoffe zurückzuführen sind, nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit KHK während der Schwangerschaft ergaben jedoch keinen Beweis für eine tatsächliche Nebenwirkung beim Menschen.

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung nach einer Anwendungspause bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit
KHK können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern können. Daher wird die Anwendung von KHK generell nicht empfohlen, solange eine Mutter ihr Kind nicht vollständig abgestillt hat. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können unter KHK-Anwendung in die Muttermilch übergehen und Auswirkungen auf das Kind haben.

Fertilität
Seasonique® ist zur Schwangerschaftsverhütung indiziert.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien über den Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Auswirkungen auf die Verkehrs-

tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei KHK-Anwenderinnen wurden nicht beobachtet.

4.8. Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die klinische Zulassungsstudie, mit der die Sicherheit und Wirksamkeit von ***Seasonique***® geprüft wurde, war eine 12-monatige, randomisierte, multizentrische, offene Studie, an der Frauen im Alter von 18 bis 40 Jahren teilnahmen. 1.006 Frauen nahmen mindestens eine Dosis ***Seasonique***® ein.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren unregelmäßige und/oder starke Gebärmutterblutung, Gewichtszunahme und Akne.

Für weitere Nebenwirkungen, die während der Erfahrungen mit ***Seasonique***® nach der Marktzulassung gemeldet wurden, ist die Häufigkeit des Auftretens nicht bekannt.

Tabelle der Nebenwirkungen
Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Bei KHK-Anwenderinnen wurde über die folgenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet, die in Abschnitt 4.4 erläutert werden:
- Venöse Thromboembolien
- Arterielle Thromboembolien
- Hypertonie
- Lebertumoren
- Depression
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der KHK- Einnahme nicht eindeutig ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Migräne, uterine Myome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus
- Chloasma
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der KHK-Anwendung bis zur Normalisierung der Leberwerte erforderlich machen.
- Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Die Häufigkeit einer Diagnose von Brustkrebs ist unter Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist das Risiko an Brustkrebs zu erkranken im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering. Die Kausalität in Verbindung mit der KHK-Anwendung ist unbekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Pilzinfektion, Vaginalmykose, bakterielle Vaginose, Blaseninfektion, Gastroenteritis, Sinusitis, Pharyngitis, Vaginalcandidose, Vaginalinfektion, Vaginitis		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Fibrozystische Mastopathie, Uterusfibrome, Verschlimmerung von Uterusfibromen		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie		
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Erhöhung des Appetits, Anorexie, Verringerung des Appetits, Diabetes mellitus, Insulinresistenz		
Psychiatrische Erkrankungen		Stimmungsschwankungen, verminderte Libido, Depression	Gereiztheit, Angst, Verschlimmerung einer Depression, depressive Verstimmung, emotionaler Stress, Schlaflosigkeit, Orgasmusstörungen, Paranoia		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen[1], Migräne[2]	Schwindel, Hyperästhesie, Hypoästhesie		Bewusstlosigkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo		
Herzerkrankungen			Palpitationen, Tachykardie		
Gefäßerkrankungen			Hitzewallungen, Hypertonie, Verschlimmerung der Hypertonie, orthostatische Hypotonie	Arterielle Thromboembolie (ATE), Venöse Thromboembolie (VTE)	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums			Verstopfung der Nebenhöhlen	Lungenembolie, Lungenthrombose	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit[3], Bauchschmerzen[4]	Erbrechen, Dyspepsie, Diarrhö, Verstopfung		
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholezystitis, Cholelithiasis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne[5]	Hautausschlag, abnormer Haarwuchs, abnorme Haarstruktur, Hypotrichose, gestörter Nagelwuchs, Nachtschweiß, Fotosensitivität, Hauthyperpigmentierung		Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Periphere Schwellung, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Arthralgie, Gelenksteifigkeit, Myalgie, Nackenschmerzen		Schmerzen in den Gliedmaßen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Metrorrhagie	Menorrhagie, Spannungsgefühl in den Brüsten, Dysmenorrhoe	Vulvovaginale Trockenheit, Uteruskrämpfe, Schmerzen in den Brüsten, unregelmäßige Periode, geschwollene Brüste, vergrößerte Brüste, Dyspareunie, postkoitale Blutung, Vaginalsekretion, Mammasekretion, Pruritus genitalis, Ausschlag im Genitalbereich, Schmerzen im Becken, polyzystische Ovarien, Vulva-Erkrankungen, vulvovaginale Beschwerden		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Müdigkeit, Ödem[6], Schmerzen, Schmerzen im Brustkorb, aufsteigende Hitze, grippeähnliche Symptome, Unwohlsein, Pyrexie		
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Blutdruck: erhöht, Lipide erhöht, Gewichtsabnahme		

[1] einschließlich Verschlimmerung der Kopfschmerzen und Spannungskopfschmerzen
[2] einschließlich Verschlimmerung der Migräne und Migräne mit Aura
[3] einschließlich Verschlimmerung der Übelkeit
[4] einschließlich Bauchblähung sowie Schmerzen im Oberbauch und Unterbauch
[5] einschließlich Verschlimmerung der Akne
[6] einschließlich peripheres Ödem

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger- Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Es liegen keine Berichte über schwerwiegende unerwünschte Wirkungen einer Überdosierung oraler Kontrazeptiva vor. Gemäß der generellen Erfahrung mit KHK können folgende Symptome einer Überdosierung auftreten: Übelkeit, Erbrechen und, bei jungen Mädchen, eine leichte Vaginalblutung. Es gibt keine Antidots; die Behandlung richtet sich nach den Symptomen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, hormonelle Kontrazeptiva zur

systemischen Anwendung, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen
ATC-Code: G03AA07

Gesamt-Pearl-Index (18 bis 35 Jahre alt): 0,76 (obere zweiseitige 95%-Konfidenzgrenze 1,76)
Pearl-Index für Methodenversagen (18 bis 35 Jahre alt): 0,26 (obere zweiseitige 95%-Konfidenzgrenze 0,80)
Gesamt-Pearl-Index (18 bis 40 Jahre alt): 0,67 (obere zweiseitige 95%-Konfidenzgrenze 1,56)

Die kontrazeptive Wirkung von KHK beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und die Endometriumsveränderung als die wichtigsten Faktoren anzusehen sind.

Seasonique® ist ein orales Kontrazeptivum für den 91-tägigen Langzyklus, das die geplanten Entzugsblutungen auf vier Episoden pro Jahr reduziert. Für die letzten 7 Tage des Langzyklus (Tag 85 bis 91) enthält *Seasonique*® Tabletten mit 10 Mikrogramm Ethinylestradiol anstatt Placebo, um die Follikelhemmung zu verstärken und das Risiko einer Durchbruchovulation zu verringern, aber es ist nicht bekannt, inwieweit dies die kontrazeptive Wirksamkeit verändert.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittelbehörde hat für *Seasonique*® eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Kontrazeptionsstudien mit *Seasonique*® in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Ethinylestradiol und Levonorgestrel werden resorbiert, und die maximale Plasmakonzentration tritt innerhalb von 2 Stunden nach der Einnahme ein. Levonorgestrel wird nach der Einnahme vollständig resorbiert (Bioverfügbarkeit fast 100 %) und unterliegt nicht dem First-pass-Metabolismus.
Ethinylestradiol wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert, aber aufgrund des First-pass-Metabolismus in der Darmschleimhaut und in der Leber liegt die Bioverfügbarkeit bei etwa 43 %.

Steady State
Bei kontinuierlicher Einnahme von *Seasonique*® ist die Levonorgestrel-Konzentration im Serum an Tag 21 um das 3-Fache und die Ethinylestradiol-Konzentrationen um das 1,6-Fache höher als an Tag 1 der Behandlung.

Die tägliche Levonorgestrel- und Ethinylestradiol-Exposition an Tag 21 (entspricht dem Ende eines üblichen 3-wöchigen Kontrazeptionszyklus) und an Tag 84 (am Ende des Langzyklus) waren vergleichbar ohne weitere Arzneimittelakkumulation.

Verteilung
Levonorgestrel wird in hohem Maße an Proteine gebunden, hauptsächlich an das geschlechtshormonbindende Globulin (SHBG) und an Serumalbumin. Ethinylestradiol wird in hohem Maße (zu ca. 95 %), aber nicht spezifisch an Serumalbumin gebunden. Ethinylestradiol bindet nicht an SHBG, induziert aber einen Anstieg der SHBG-Konzentration im Serum, was die relative Verteilung von Levonorgestrel in verschiedene Proteinfraktionen beeinflusst (Erhöhung der SHBG-gebundenen Fraktion und Senkung der albumingebundenen Fraktion).

Biotransformation
Nach der Resorption wird Levonorgestrel an Position 17β-OH konjugiert und bildet Sulfat und, in geringerem Ausmaß, Glucuronidkonjugate im Plasma.
Beim First-pass-Metabolismus von Ethinylestradiol bildet sich Ethinyl-Estradiol-3-Sulfat an der Darmwand, dann erfolgt die 2-Hydroxylierung eines Teils des verbliebenen, nicht umgewandelten Ethinylestradiol unter Beteiligung des hepatischen Cytochroms P450 3A4. Die verschiedenen hydroxylierten Metaboliten unterliegen weiterer Methylierung und/oder Konjugation.

Elimination
Etwa 45 % des Levonorgestrels und seiner Metaboliten werden mit dem Urin und etwa 32 % mit den Fäzes ausgeschieden, größtenteils als Glucuronidkonjugate. Die terminale Eliminationshalbwertzeit von Levonorgestrel beträgt nach einer Einzeldosis *Seasonique*® etwa 34 Stunden.
Ethinylestradiol wird als Glucuronid- und Sulfatkonjugat mit dem Urin und den Fäzes ausgeschieden und durchläuft den enterohepatischen Kreislauf. Die terminale Eliminationshalbwertzeit von Ethinylestradiol beträgt nach einer Einzeldosis *Seasonique*® etwa 18 Stunden.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen beschränkten sich die Effekte von Levonorgestrel und Ethinylestradiol auf jene, die mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen in Verbindung gebracht werden. Insbesondere zeigten reproduktionstoxikologische Studien embryotoxische und fetotoxische Wirkungen an den Tieren.
Die präklinischen Daten für Ethinylestradiol und Levonorgestrel aus Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial deuten auf keine relevanten Risiken für Menschen hin. Jedoch ist zu beachten, dass Sexualsteroide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])
Umweltverträglichkeitsprüfungen haben gezeigt, dass Präparate, die Ethinylestradiol enthalten, ein Risiko für Gewässer, insbesondere für Fische darstellen (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Pinkfarbene Filmtabletten:
Tablettenkern:
Lactose
Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
[pflanzlich]

Tablettenüberzug:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Allurarot (E129)
Polysorbat 80
Brillantblau (E133)

Weiße Filmtabletten:
Tablettenkern:
Lactose
Polacrilin-Kalium
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
[pflanzlich]

Tablettenüberzug:
Titandioxid (E171)
Polydextrose FCC
Hypromellose
Triacetin
Macrogol 8000

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung enthält 91 Filmtabletten (84 pinkfarbene Tabletten und 7 weiße Tabletten) in drei Blisterpackungen:
2 × 28 pinkfarbene Filmtabletten + 1 × (28 pinkfarbene Filmtabletten + 7 weiße Filmtabletten)
Die drei PVC/TE/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen befinden sich in einem Pappschuber, der in einen Folienbeutel verpackt ist.

Die weißen Tabletten befinden sich in der fünften (letzten) Reihe der dritten Blisterpackung. Nur die dritte Blisterpackung enthält fünf Tablettenreihen und ist rechteckig.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Wie alle Ethinylestradiol-haltigen Präparate, kann dieses Arzneimittel ein Risiko für Gewässer darstellen (siehe Abschnitt 5.3).
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

87675.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Juli 2015
Datum der Verlängerung der Zulassung:
29. Januar 2020

10. STAND DER INFORMATION

März 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt