

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Stediril 30, omhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Stediril 30 bevat per omhulde tablet 150 µg levonorgestrel en 30 µg ethinylestradiol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke omhulde tablet bevat 33 mg lactosemonohydraat en 22 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Omhulde tabletten

Witte, glanzende, met suiker omhulde tabletten met een glad oppervlak.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Orale anticonceptie

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### **Hoe wordt Stediril 30 ingenomen?**

De tabletten dienen elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip te worden ingenomen, zo nodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de strip staat aangegeven. Gedurende 21 achtereenvolgende dagen dient dagelijks één tablet te worden ingenomen. Daarna volgt een periode van 7 dagen waarin geen tabletten worden ingenomen, waarna men met de volgende strip start. Tijdens de pilvrije periode treedt doorgaans een onttrekkingsbloeding op. Deze bloeding begint meestal op de tweede of derde dag na de laatste tablet en is niet altijd voorbij op de dag waarop met de volgende strip wordt begonnen.

##### **Hoe te beginnen met Stediril 30?**

*Geen hormonaal anticonceptivum in de voorafgaande maand*

De eerste tablet dient op de eerste dag van de natuurlijke cyclus te worden ingenomen (d.i. op de eerste dag van de menstruatie). Het is ook mogelijk om op de tweede tot vijfde dag van de menstruatie te beginnen, maar in dat geval moet geadviseerd worden om tijdens de eerste 7 dagen van Stediril30 gebruik aanvullend een niet-hormonale anticonceptiemethode (zoals een condoom) te gebruiken.

*Overschakelen van een ander combinatie oraal anticonceptivum (OAC)*

Bij voorkeur dient te worden begonnen op de dag na inname van de laatste actieve tablet van het voorafgaande combinatie-OAC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode (of de laatste placebotablet) van het voorafgaande combinatie-OAC.

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

De gebruikster mag overschakelen van **een OAC met alleen een progestageen** wanneer zij wilt; het gebruik van Stediril30 dient de volgende dag te starten. Na een implantaat of IUS moet op de dag van verwijdering gestart worden met Stediril30 gebruik en na een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven. In al deze gevallen moet geadviseerd worden tijdens de eerste 7 dagen van Stediril30 gebruik aanvullend een niet-hormonale anticonceptiemethode (zoals een condoom) te gebruiken.

*Na een abortus in het eerste trimester*

Stediril30 kan direct gebruikt worden. In dit geval hoeven geen aanvullende anticonceptieve maatregelen te worden genomen.

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

Aangeraden wordt tussen de 21<sup>e</sup> en 28<sup>e</sup> dag na de partus of na de abortus in het tweede trimester te starten. Als een vrouw later begint, dan moet haar worden aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen aanvullend een niet-hormonale anticonceptiemethode (zoals een condoom) te gebruiken. Als inmiddels echter geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, dan moet een zwangerschap worden uitgesloten, of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met het combinatie-OAC begint.

Zie ook rubriek 4.4.

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6.

**Wat te doen na het vergeten van tabletten?**

De betrouwbaarheid van de anticonceptie kan verminderen als tabletten Stediril30 worden vergeten, vooral als hierdoor de pilvrije periode verlengd wordt.

Als een tablet **minder dan 12 uur te laat is** ingenomen is de anticonceptieve werking niet verminderd. De gebruikster moet deze tablet alsnog innemen zodra zij eraan denkt en op het gebruikelijke tijdstip verdergaan met de resterende tabletten.

Als de tablet **meer dan 12 uur te laat is** ingenomen, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. Het beleid dient dan te worden bepaald op geleide van de volgende basisregels:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 achtereenvolgende dagen onderbroken worden.

2. Tabletten moeten 7 dagen zonder onderbreking worden ingenomen om de hypofyse-ovarium-as voldoende te onderdrukken.

In de dagelijkse praktijk kunnen daarom de volgende adviezen worden gegeven:

#### **Eerste week**

De gebruikster dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment dient in te nemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Bovendien moet gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een niet-hormonale anticonceptiemethode te worden gebruikt. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad in de voorafgaande 7 dagen dan dient rekening te worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. De kans op zwangerschap wordt groter naarmate er meer tabletten zijn vergeten en deze tabletten korter na het tabletvrije interval zijn vergeten.

#### **Tweede week**

De gebruikster dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment dient in te nemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Als de gebruikster de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet allemaal correct heeft ingenomen, is geen aanvullende anticonceptie nodig. Als dit niet het geval is, of als méér dan 1 tablet is vergeten, dan moet haar aangeraden worden om gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een niet-hormonale anticonceptiemethode te gebruiken.

#### **Derde week**

Vanwege de naderende 7 daagse tabletvrije periode dreigt het gevaar van verminderde betrouwbaarheid. Door het aanpassen van het tabletinnameschema kan echter worden voorkomen dat de contraceptieve betrouwbaarheid daadwerkelijk vermindert. Bij het opvolgen van één van de volgende twee adviezen is dan ook geen aanvullende anticonceptie nodig mits de gebruikster de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet allemaal correct heeft ingenomen. Als dit niet het geval is, dient zij het eerste van de hierna gegeven adviezen te volgen en bovendien gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een niet-hormonale anticonceptiemethode gebruiken.

1. De gebruikster dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment dient in te nemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten en moet na de laatste tablet direct doorgaan met de volgende strip, m.a.w. er mag geen onderbreking zijn tussen de strips. De gebruikster heeft waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding tot aan het einde van de tweede strip maar er kan in die tijd wel enig bloedverlies ('doorbraakbloeding' of 'spotting') optreden tijdens het gebruik van deze strip.
2. De gebruikster mag ook worden aangeraden om te stoppen met het innemen van tabletten uit de huidige strip. Ze kan dan een tabletvrije periode van maximaal 7 dagen inlassen, inclusief de dagen waarop zij tabletten was vergeten en na die periode doorgaan met de volgende strip.

Als een gebruikster na het vergeten van tabletten geen onttrekkingsbloeding heeft in de eerstvolgende normale tabletvrije periode dan moet een eventuele zwangerschap worden uitgesloten alvorens met een nieuwe strip te starten.

**ADVIES IN HET GEVAL VAN GASTRO-INTESTINALE STOORNISSEN**

In het geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bijvoorbeeld overgeven of diarree) kan de absorptie gestoord zijn en dienen aanvullende anticonceptiemiddelen te worden gebruikt. Als overgeven optreedt binnen 3-4 uur na de inname van een tablet, dient er zo snel mogelijk een nieuwe (vervangende) tablet te worden ingenomen. De nieuwe tablet dient indien mogelijk, binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van tabletinname te worden ingenomen. Als er echter méér dan 12 uur zijn verstreken, geldt het advies voor het vergeten van tabletten dat in rubriek 4.2 “Wat te doen na het vergeten van tabletten?” is gegeven. Als de gebruikster haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, dient ze de extra tablet(ten) uit een andere strip te nemen.

**HET UITSTELLEN VAN DE MAANDELIJKSE BLOEDING**

Om een maandelijks bloeding uit te stellen dient de gebruikster zonder een tabletvrije periode door te gaan met de volgende strip Stediril 30. Naar gelang haar wens kan zij met deze strip een aantal dagen of tot het einde doorgaan. Tijdens de verlenging kan een doorbraakbloeding of spotting optreden.

Na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen dient de reguliere inname van Stediril 30 te worden hervat.

Als een gebruikster de begindag van haar menstruatie blijvend wil veranderen, kan men haar aanraden om haar eerstvolgende tabletvrije periode te verkorten met zoveel dagen als zij wenst. Hoe korter de tabletvrije periode wordt, des te groter wordt ook de kans op het uitblijven van de onttrekkingsbloeding en het optreden van doorbraakbloeding of spotting tijdens het gebruik van de volgende strip (vergelijkbaar met het uitstellen van de menstruatie).

**4.3 Contra-indicaties**

Combinatie-OAC's mogen niet worden gebruikt in aanwezigheid van één van de onderstaande aandoeningen. Als één van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van Stediril 30 dan moet het gebruik van Stediril 30 onmiddellijk worden gestaakt.

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Manifeste of eerder doorgemaakte veneuze trombose VTE (zoals diep veneuze trombose en longembolie)
- Manifeste of eerder doorgemaakte arteriële trombose (bijvoorbeeld myocardinfarct) of prodromale aandoeningen (zoals angina pectoris en ‘transient ischaemic attack’)
- Manifest of eerder doorgemaakt cerebrovasculair accident
- De aanwezigheid van één ernstige of van meerdere risicofactor(en) voor het ontstaan van arteriële trombose
  - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
  - ongecontroleerde hypertensie
  - ernstige dyslipoproteïnemie
- Erfelijke of verworven predispositie voor veneuze of arteriële trombose, zoals bijvoorbeeld APC-resistentie, antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie, hyper homocysteinemie en antifosfolipide-antilichamen (anticardiolipinen-antilichamen, lupus anticoagulans)

- Voorgeschiedenis van migraine met focale, neurologische symptomen
- Pancreatitis of een voorgeschiedenis daarvan, indien geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie
- Aanwezigheid van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen, de mammae) of een vermoeden daarvan
- Manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren (maligne of benigne)
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld

Stediril 30 is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten (zie rubriek 4.4 en 4.5).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Waarschuwingen

Indien er sprake is van één van de hierna vermelde aandoeningen/risicofactoren, dienen in elk individueel geval de voordelen en de risico's verbonden aan het gebruik van combinatie-OAC's tegen elkaar te worden afgewogen en met de gebruikster te worden besproken voordat zij besluit het combinatie-OAC te gaan gebruiken. Indien een combinatie-OAC wordt voorgeschreven, dient de gebruikster er nadrukkelijk op gewezen te worden dat zij contact moet opnemen met de arts indien de aandoening of risicofactor verergert of voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van het combinatie-OAC. De arts dient dan te overwegen of het gebruik eventueel moet worden gestaakt.

##### Circulatiestoornissen

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat de incidentie van veneuze trombo-embolische aandoeningen (VTE) bij gebruiksters van orale anticonceptiva met een laag oestrogeengehalte (<50 µg ethinylestradiol per tablet) varieert van ongeveer 20 gevallen per 100.000 vrouwjaren (voor levonorgestrel bevattende combinatie-OAC's) tot 40 gevallen per 100.000 vrouwjaren (voor desogestrel/gestodeen bevattende combinatie-OAC's). Ter vergelijking, bij vrouwen die geen orale anticonceptiva gebruiken ziet men 5 tot 10 gevallen per 100.000 vrouwjaren.

Bij gebruik van een combinatie-OAC bestaat een toegenomen risico op veneuze trombo-embolische aandoeningen (VTE) in vergelijking met geen gebruik. De toename van het risico op VTE is het grootst gedurende het allereerste jaar dat een gebruikster een combinatie-OAC gebruikt. Dit verhoogde risico ligt lager dan dat van VTE tijdens de zwangerschap, wat geschat wordt op 60 gevallen per 100.000 zwangerschappen.

In 1-2% van de gevallen heeft een VTE een dodelijke afloop.

Het totale absolute risico (incidentie) op VTE voor OAC's die 30 µg ethinylestradiol en levonorgestrel bevatten, bedraagt ongeveer 20 gevallen per 100.000 vrouw-gebruiks jaren.

Epidemiologische onderzoeken hebben het gebruik van combinatie-OAC's ook in verband gebracht met een verhoogd risico op arteriële (myocardinfarct, 'transient ischaemic attack') trombo-embolie.

Uiterst zelden is bij pilgebruikers het optreden gemeld van trombose in andere bloedvaten zoals de hepatische, mesenteriale, renale, cerebrale of retinale venen of arteriën. Er is geen consensus over het optreden van deze aandoeningen in relatie met het gebruik van hormonale anticonceptiva.

Symptomen van veneuze of arteriële trombose of van een cerebrovasculair accident kunnen zijn:

- ongewone pijn of zwelling van één van de benen
- plotselinge hevige pijn op de borst, met of zonder uitstraling naar de linkerarm
- plotselinge ademnood
- plotseling hoesten zonder duidelijke oorzaak
- elke ongewone, hevige, langdurige hoofdpijn
- plotseling, partieel of geheel verlies van het gezichtsvermogen
- diplopie
- onduidelijk spreken, afasie
- vertigo
- collaps met of zonder focale epileptische aanval
- zwakte of een opmerkelijke gevoelloosheid die plotseling één lichaamszijde of een deel van het lichaam treft
- motorische stoornissen
- 'acute' buik

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van een combinatie-OAC neemt toe:

- met toenemende leeftijd
- bij een positieve familieanamnese (veneuze trombo-embolie ooit bij een eerstegraads familielid op relatief jonge leeftijd). Bij verdenking van een erfelijke predispositie moet de vrouw doorverwezen worden naar een specialist die haar advies kan geven voordat ze beslist of ze een combinatie-OAC gaat gebruiken
- bij langdurige immobilisatie, grote chirurgische operaties, elke chirurgische ingreep aan de benen of grote traumata. In deze situaties wordt geadviseerd het pilgebruik te staken (bij electieve operaties tenminste vier weken van te voren) en niet eerder te hervatten dan twee weken na volledige mobilisatie
- bij obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m<sup>2</sup>)
- er is geen consensus over de eventuele rol die varicosis en oppervlakkige tromboflebitis zouden hebben in het ontstaan of bevorderen van veneuze trombose.

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een cerebrovasculair accident (CVA) bij gebruiksters van een combinatie-OAC neemt toe:

- met toenemende leeftijd
- bij roken (vrouwen ouder dan 35 jaar dient dringend verzocht te worden niet te roken als ze een combinatie-OAC willen gebruiken)
- bij dyslipoproteïnemie
- bij hypertensie
- bij migraine
- bij obesitas (body mass index groter dan 30 kg/m<sup>2</sup>)
- bij een positieve familieanamnese (arteriële trombo-embolie ooit bij een eerstegraads familielid op relatief jonge leeftijd). Bij verdenking van een erfelijke predispositie dient de vrouw doorverwezen te worden naar een specialist die haar advies kan geven voordat ze beslist of ze een combinatie-OAC gaat gebruiken
- bij valvulaire hartaandoeningen

- bij atriumfibrillatie.

De aanwezigheid van één ernstige risicofactor of van meer risicofactoren voor respectievelijk veneuze of arteriële aandoeningen, kan ook bijdragen tot een contra-indicatie. Gebruiksters van een combinatie-OAC dienen er speciaal op gewezen te worden hun arts te raadplegen in geval van mogelijke symptomen van trombose. In geval van vermoede of bevestigde trombose moet het gebruik van het combinatie-OAC worden gestaakt. Er dient te worden gestart met een andere, geschikte anticonceptiemethode wegens de teratogeniciteit van therapie met anticoagulantia (coumarinderivaten).

Tijdens het puerperium dient rekening gehouden te worden met het verhoogde risico op tromboembolie (voor informatie over zwangerschap en borstvoeding zie rubriek 4.6)

Andere aandoeningen waarbij vaatstoornissen kunnen optreden zijn diabetes mellitus, systemische lupus erythematoses, hemolytisch uremisch syndroom en chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelanemie.

Een verhoging van de frequentie of ernst van migraineaanvallen tijdens combinatie-OAC-gebruik (hetgeen prodromaal kan zijn voor een cerebrovasculair accident) kan een reden zijn om onmiddellijk met het combinatie-OAC-gebruik te stoppen.

Bij vermoede of manifeste trombose moet het gebruik van het combinatie-OAC te worden gestaakt en te worden zorggedragen voor adequate niet-hormonale anticonceptieve maatregelen.

### Tumoren

In sommige epidemiologische onderzoeken is een verhoogd risico op cervixcarcinoom bij gebruiksters die lange tijd een combinatie-OAC gebruiken gemeld, maar er blijft onduidelijkheid bestaan over de mate waarin gegevens zijn toe te schrijven aan de versturende factoren van seksueel gedrag en andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft laten zien dat bij gebruiksters die nu een combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd (RR = 1,24). Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij gebruiksters beneden de 40 jaar is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico op borstkanker. Deze onderzoeken geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een combinatie-OAC, van de biologische effecten van combinatie-OAC's of van een combinatie van beide. Overigens is er een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van combinatie-OAC's goedaardige levertumoren gerapporteerd en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een levertumor dient in de differentiaaldiagnose te worden meegenomen als bij gebruiksters die combinatie-OAC's gebruiken sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een abdominale bloeding.

### Andere aandoeningen

Bij vrouwen met hyperglyceridemie, of een positieve familieanamnese hiervan, kan een verhoogd risico op pancreatitis bestaan als zij een combinatie-OAC gebruiken.

Hoewel bij veel gebruiksters die combinatie-OAC's gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk worden gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Alleen in deze zeldzame gevallen is onmiddellijke onderbreking van combinatie-OAC-gebruik gerechtvaardigd. Indien bij reeds bestaande hypertensie tijdens combinatie-OAC-gebruik constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante bloeddrukstijging niet voldoende op een anti-hypertensieve therapie reageren, moet het combinatie-OAC-gebruik worden gestaakt. Indien gewenst, kan het gebruik worden hervat als er met de antihypertensieve therapie normaalwaarden worden bereikt.

Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren zowel tijdens de zwangerschap als tijdens het gebruik van combinatie-OAC's, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: geelzucht en/of pruritus in verband met cholestase, galstenen, porfyrie, gegeneraliseerde lupus erythematodes, het hemolytisch uremisch syndroom, chorea van Sydenham, herpes gestationis, aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

### Angio-oedeem

Bij gebruiksters met erfelijke angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen symptomen van angio-oedeem opwekken of verergeren.

### Leveraandoeningen

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het combinatie-OAC gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens eerder gebruik van geslachtshormonen, moet het combinatie-OAC gebruik beëindigd worden.

### Glucose intolerantie

Hoewel combinatie-OAC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt bij diabetespatiënten die een laaggedoseerd combinatie-OAC gebruiken. Echter, gebruiksters met diabetes moeten met name in het begin van het combinatie-OAC-gebruik onder zorgvuldige controle blijven.

Er is melding gemaakt van verslechtering van endogene depressie, de ziekte van Crohn en van ulceratieve colitis tijdens combinatie-OAC-gebruik.

Chloasma kan soms optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze een combinatie-OAC gebruiken.



Dit geneesmiddel bevat lactose en sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Medisch onderzoek en controle

Voordat met Stediril 30 wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en lichamelijk onderzoek moet worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en

waarschuwingen (zie rubriek 4.4). De gebruikster dient erop gewezen te worden de bijsluiter goed te lezen en de daarin vermelde adviezen op te volgen. De frequentie en aard van de onderzoeken dient gebaseerd te zijn op de gevestigde praktijkrichtlijnen en aan de individuele gebruikster zijn aangepast.

Men dient de gebruikster erop te wijzen dat OAC's niet beschermen tegen HIV-infecties (AIDS) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

#### Verminderde betrouwbaarheid

De betrouwbaarheid van combinatie-OAC's kan verminderd zijn bij het vergeten van tabletten (zie rubriek 4.2), bij gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2) of bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

#### Verminderde cycluscontrole

Bij alle combinatie-OAC's kan onregelmatig vaginaal bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Daarom is een beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Als het onregelmatige bloedverlies langer aanhoudt of pas optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, dient rekening gehouden te worden met een niet-hormonale oorzaak en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een maligniteit of een zwangerschap uit te sluiten. Dit kan ook curettage betekenen.

Bij sommige gebruiksters kan het voorkomen dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens de tabletvrije periode. Als het combinatie-OAC volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2 is ingenomen is het onwaarschijnlijk dat de gebruikster zwanger is. Als het combinatie-OAC echter niet volgens de aanwijzingen is ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven onttrekkingsbloeding of als er twee keer geen onttrekkingsbloeding optreedt, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van het combinatie-OAC wordt voortgezet.

#### Verhoogde ALAT-waarden

Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met de geneesmiddelen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de

normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals combinatie-OAC's (zie rubriek 4.3 en 4.5).

#### 4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

*Let op! Controleer de voorschriften/bijsluiter van het geneesmiddel dat tegelijkertijd wordt toegediend om eventuele interacties vast te stellen.*

- Invloed van andere geneesmiddelen op Stediril 30

Interacties tussen orale anticonceptiva en andere geneesmiddelen kunnen leiden tot doorbraakbloedingen en zwangerschap tot gevolg hebben. De volgende interacties zijn bekend in de literatuur.

##### Levermetabolisme

Interacties kunnen optreden met medicijnen die leverenzymen induceren (bijvoorbeeld fenytoïne, barbituraten, primidon, carbamazepine, rifampicine en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten) wat kan leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen.

In het algemeen duurt het ongeveer 10 dagen voordat de enzyminductie maximaal is, maar vervolgens kan deze na het stoppen van de therapie tenminste 4 weken aanhouden.

Ook bij HIV protease (bijvoorbeeld ritonavir) en non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (bijvoorbeeld nevirapine) en een combinatie van deze, zijn meldingen gerapporteerd tot potentiële verhoging van levermetabolisme.

Troleandomycine kan het risico verhogen op intrahepatische cholestase gedurende gelijktijdige behandeling met anticonceptiva.

##### Beleid bij interactie

Gebruiksters die een kortdurende behandeling ondergaan met één van de bovengenoemde klassen van geneesmiddelen of individuele werkzame stoffen (leverenzym inducerende medicijnen) behalve rifampicine en griseofulvine), moeten naast het combinatie-OAC tijdelijk een niet-hormonale anticonceptiemethode (zoals een condoom) gebruiken, d.w.z. tijdens de duur van de gelijktijdige geneesmiddelenbehandeling en nog 7 dagen nadat hiermee is gestopt.

Gebruiksters die een langdurige behandeling met leverenzym inducerende werkzame stoffen ondergaan, moeten aanvullend een niet-hormonale anticonceptiemethode (zoals een condoom) gebruiken tijdens de hele gelijktijdige behandeling en nog 28 dagen na het stoppen van de behandeling.

Gebruiksters onder behandeling met rifampicine en griseofulvine moeten naast het combinatie-OAC een niet-hormonale anticonceptiemethode (zoals een condoom) gebruiken tijdens het toedienen van deze middelen en nog 28 dagen na het stoppen van de behandeling.

Als gelijktijdige geneesmiddeltoediening verder reikt dan het einde van de strip, moet de gebruikster direct doorgaan met de volgende strip zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

- Invloed van Stediril 30 op andere geneesmiddelen  
OAC's kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Daardoor kunnen plasma- en weefselconcentraties zowel stijgen (bijv. ciclosporine) als dalen (bijv. lamotrigine).

#### Laboratoriumbepalingen

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen, o.a. lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctieparameters, serumeiwitten zoals corticosteroïdbindend globuline, lipiden/lipoproteïne fracties en parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik.

#### Pharmacodynamische interacties

Bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine bevatten kan het risico op verhoogde ALAT-waarden toenemen (zie rubriek 4.3 en 4.4). Daarom moeten gebruiksters van Stediril 30 op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met dit combinatiemiddel wordt gestart. Stediril 30 kan 2 weken na afloop van de behandeling met het combinatiemiddel worden hervat.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Het gebruik van Stediril 30 tijdens zwangerschap is niet geïndiceerd. Als zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Stediril 30 dient het gebruik onmiddellijk gestaakt te worden. Tot dusver hebben uitgebreide epidemiologische studies geen causaal verband aangetoond voor noch een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder een combinatie-OAC gebruikte in de periode voorafgaande aan de zwangerschap, noch op teratogene effecten bij gebruik in de vroege zwangerschap zonder dat de gebruikster wist dat zij zwanger was.

#### Borstvoeding

De lactatie kan worden beïnvloed door combinatie-OAC's omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en een effect kunnen hebben op de samenstelling ervan. Daarom wordt het gebruik van een combinatie-OAC in het algemeen niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt. Bij het gebruiken van een combinatie-OAC kunnen kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten worden uitgescheiden met de melk, maar er is geen bewijs dat dit een nadelige invloed heeft op de gezondheid van het kind.

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

Stediril 30 heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak  $\geq 1/10$   
Vaak  $\geq 1/100, < 1/10$

Soms	$\geq 1/1.000$ , $<1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000$ , $<1/1.000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$
Niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Bijwerking</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Vaak	Vaginitis, inclusief candidiasis
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zelden	Anafylactische en anafylactoïde reacties, waaronder zeer zeldzame gevallen van urticaria, angio-oedeem en ernstige reacties met respiratoire en circulatoire symptomen
Zeer zelden	Verergering van systemische lupus erythematodes
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Soms	Veranderingen in eetlust (verhoogd of verlaagd), vochtretentie (oedeem)
Zelden	Glucose intolerantie
Zeer zelden	Verergering van porfyrie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	Stemmingswisselingen, waaronder depressie
Soms	Afname libido
Zelden	Toename libido
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Hoofdpijn, nervositeit, duizeligheid
Soms	Migraine
Zeer zelden	Verergering van chorea van Sydenham

<b>Oogaandoeningen</b>	
Zelden	Intolerantie voor contactlenzen
Zeer zelden	Neuritis optica*, retinale vasculaire trombose
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Zeer zelden	Verergering van spataderen
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Misselijkheid, buikpijn
Soms	Buikkrampen, braken, opgeblazen gevoel, diarree
Zeer zelden	Pancreatitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Zelden	Cholestatische geelzucht
Zeer zelden	Aandoeningen aan de galblaas, inclusief galstenen **, leveradenomen, hepatocellulaire carcinomen
Niet bekend	Hepatocellulaire beschadiging (zoals hepatitis, abnormale leverfunctie)
<b>Huid en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak	Acne
Soms	Uitslag, urticaria, chloasma (melasma) welke blijvend kan zijn, hirsutisme, alopecia
Zelden	Erythema nodosum, Erythema multiforme
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Hemolytisch uremisch syndroom
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Doorbraakbloeding/spotting
Vaak	Pijnlijke, gevoelige borsten, dysmenorroe, verandering in menstruatie, verandering in cervicaal ectropium en secretie, amenorroe
Soms	Vergroting van de borsten
Zelden	Borstuitvloed, vaginale afscheiding

<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	Gewichtstoename
Soms	Verhoogde bloeddruk, veranderingen in serumlipidespiegels, waaronder hypertriglyceridemie
Zelden	Gewichtsafname

- \* Neuritis optica kan leiden tot partiële of volledige blindheid.
- \*\* Combinatie-OAC 's kunnen een bestaande aandoening van de galblaas verergeren of het ontstaan van dergelijke aandoening versnellen bij asymptomatische gebruikers.

De volgende ernstige bijwerkingen, welke besproken zijn in rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”, zijn gerapporteerd bij gebruikers van combinatie-OAC's:

veneuze trombo-embolieën  
arteriële trombo-embolieën  
hypertensie  
levertumoren

De frequentie van de diagnose borstkanker is licht toegenomen bij gebruikers van OAC's. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40 jaar, is het aantal extra gevallen klein vergeleken met het levenslange risico op borstkanker. Voor meer informatie, zie rubriek 4.3 Contra indicaties en rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik.

Bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen de symptomen van angio-oedeem opwekken of verergeren.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke gevolgen van een overdosis. Symptomen die kunnen optreden zijn misselijkheid, braken en – bij jonge meisjes- een lichte vaginale bloeding. Er bestaat geen antidotum en de verdere behandeling is alleen symptomatisch.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestativa en oestrogenen in vaste combinatie; ATC-code: G03AA07

Stediril 30 is een monofasisch, combinatie oraal anticonceptivum.

De contraceptieve werking van Stediril 30 is gebaseerd op de interactie van een aantal factoren, waarbij remming van de ovulatie en veranderingen in het endometrium als de meest belangrijke worden beschouwd.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Ethinylestradiol

Ethinylestradiol wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. Na toediening van 100 µg worden maximale plasmaconcentraties bereikt van 300 pg/ml na 1 tot 1,5 uur. Ethinylestradiol ondergaat een sterk first-pass effect dat een grote inter-individuele variatie vertoont. De absolute biologische beschikbaarheid is ca 45 %.

Ethinylestradiol heeft een schijnbaar verdelingsvolume van 5 l/kg en de plasma-eiwitbinding is ca 98%.

Ethinylestradiol wordt volledig gemetaboliseerd (metabole plasmaklaring 5 ml/min/kg). De eliminatiehalfwaardetijd is 20 uur. De gevormde metabolieten worden met de urine (40%) en de faeces (60%) uitgescheiden.

De ethinylestradiol plasmaconcentratie in steady state is ongeveer 40% hoger dan na eenmalige toediening.

Ethinylestradiol gaat in geringe mate over in de moedermelk (0,02% van de dosis).

Ethinylestradiol induceert de hepatische synthese van sexhormoonbindend globuline (SHBG) en van corticoïdbindend globuline (CBG). Tijdens de behandeling met 30 µg ethinylestradiol neemt de plasmaconcentratie van SHBG toe van 70 tot 200 nmol/l.

#### Levonorgestrel

Na orale toediening wordt levonorgestrel snel en volledig geabsorbeerd.

Levonorgestrel wordt voor ca 30% gebonden aan plasma-albumine en voor ca 65% aan SHBG.

Totale plasmaconcentraties levonorgestrel zijn sterk afhankelijk van de SHBG concentraties. Levonorgestrel wordt via het steroïdmechanisme nagenoeg volledig gemetaboliseerd met een metabole plasmaklaring van 1,5 ml/min/kg.

De eliminatiehalfwaardetijd is ca 20 uur na gelijktijdige inname met ethinylestradiol.

De gevormde, niet actieve, metabolieten worden via de urine en de feces in ongeveer gelijke mate uitgescheiden.

Na herhaalde gelijktijdige toediening met ethinylestradiol neemt de plasmaconcentratie van levonorgestrel met een factor 4 toe.

Levonorgestrel gaat in geringe mate over in de moedermelk (0,1% van de dosis).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat,  
Maïszetmeel,  
Povidon K-25  
Magnesiumstearaat (E470b)  
Talk (E553b)  
Sucrose  
Povidon K-90  
Polyethyleenglycol 6.000  
Calciumcarbonaat (E170)  
Witte was  
Carnaubawas.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. De verpakking bevat een zakje met droogmiddel (silicagel).

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Verpakking van 3 x 21 en 6 x 21 tabletten in PVC/Alu blisterverpakking.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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



Pfizer bv  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle a/d IJssel

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 08191

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 september 1974

Datum van laatste verlenging: 25 september 2014

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5: 19 april 2018.

NLD 18D23