

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 30 microgram ethinylestradiol en 150 microgram levonorgestrel

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 54,84 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Bruinachtige, ronde, convexe filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, vooral met die voor veneuze trombo-embolie (VTE), en met hoe het risico op VTE met Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC zich verhoudt tot dat met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (OAC), zie rubrieken 4.3 en 4.4.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Dosering

Hoe wordt Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC ingenomen?

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zo nodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven. Gedurende 21 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen.

Elke volgende verpakking wordt gestart na een tabletvrij interval van 7 dagen waarin er gewoonlijk een dervingsbloeding optreedt. Die begint gewoonlijk 2-3 dagen na de laatste tablet en kan nog aanwezig zijn als de volgende verpakking wordt gestart.

Hoe te starten met Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC?

• *Geen voorafgaand (de vorige maand) gebruik van hormonale anticonceptiva*

De inname van de tabletten moet starten op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw (d.w.z. de eerste dag van haar menstruatie). Het is ook mogelijk om tussen de tweede en de vijfde dag van de menstruatie te starten, maar in dat geval moet de vrouw het advies krijgen om gedurende de eerste 7 dagen een aanvullend niet-hormonaal anticonceptivum te gebruiken.

- *Overschakelen van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (OAC), vaginale ring of transdermale pleister*

De vrouw moet Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC bij voorkeur starten op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet die de werkzame stoffen bevat) van haar vorige OAC, maar uiterlijk op de dag na het gebruikelijke tabletvrije interval of het interval met de placebotabletten van haar vorige OAC. Als een vaginale ring of een transdermale pleister is gebruikt, moet de vrouw Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC bij voorkeur starten op de dag van verwijdering, maar uiterlijk als de volgende ring of pleister zou worden geplaatst.

- *Overschakelen van een methode op basis van progestagenen alleen (pil, injectie of implantaat met alleen progestagenen) of van een spiraaltje (IUS) dat progestagenen afgeeft*

De vrouw kan op elke dag overschakelen van een pil die alleen progestagenen bevat (overschakeling van een implantaat of een spiraaltje op de dag van verwijdering, van een injecteerbaar product als de volgende injectie moet worden gegeven), maar in al die gevallen moet worden aangeraden om gedurende de eerste 7 dagen van inname van de tabletten tevens een barrièremethode te gebruiken.

- *Na een miskraam/abortus in het eerste trimester*

De vrouw mag onmiddellijk starten. Ze hoeft dan geen aanvullende contraceptieve maatregelen te nemen.

- *Na een bevalling of een miskraam/abortus in het tweede trimester*

Omdat er verhoogd risico is voor een trombo-embolie in de periode onmiddellijk na de bevalling, moet men wachten met het gebruik van orale anticonceptiemiddelen tot ten vroegste 28 dagen na de bevalling bij vrouwen die geen borstvoeding geven, of die een miskraam of abortus hadden in het tweede trimester. Tijdens de eerste 7 dagen moet men ook anticonceptie zonder hormonen toepassen. Als de vrouw echter al geslachtsgemeenschap heeft gehad, dan moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat zij daadwerkelijk begint met anticonceptie, of moet zij haar eerste menstruatie afwachten.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Duur van toediening

Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC kan worden gebruikt zolang als hormonale anticonceptie gewenst is en de voordelen van hormonale anticonceptie opwegen tegen de gezondheidsrisico's (voor meer informatie over regelmatige controles, zie rubriek 4.4).

Beleid bij gemiste tabletten

Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC bevat een lage dosis van beide hormonen. Daarom is de marge van werkzaamheid van de anticonceptie klein als men een pil mist.

Als de gebruikster **minder dan 12 uur** te laat is met de inname van haar tablet is de contraceptieve betrouwbaarheid niet verminderd. De vrouw moet de tablet innemen zodra ze eraan denkt en ze moet de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip innemen.

Als ze een tablet **meer dan 12 uur** te laat heeft ingenomen, kan de contraceptieve bescherming verminderen.

Als de gewone dervingsbloeding na een vergeten inname uitblijft, moet men eerst een zwangerschap uitsluiten, voordat de vrouw aan een nieuwe blisterverpakking begint.

Het beleid bij gemiste tabletten kan worden gebaseerd op de volgende twee basisregels:

1. Men mag de tabletten nooit langer overslaan dan 7 dagen.
2. De tabletten moeten 7 dagen ononderbroken worden ingenomen voor een adequate onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovariumas.

Daardoor kan men in de dagelijkse praktijk het volgende advies geven:

- Week 1

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, ook al betekent dit dat ze twee tabletten tezelfdertijd neemt. Daarna neemt ze de tabletten verder op het gebruikelijke tijdstip in. Bovendien moet ze gedurende de volgende 7 dagen een barrièremethode zoals een condoom gebruiken. Als er de voorbije 7 dagen betrekkingen hebben plaatsgevonden, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap. Het risico op een zwangerschap is groter naarmate er meer tabletten vergeten zijn en naarmate dat dichter bij het normale pilvrije interval is gebeurd.

- Week 2

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, ook al betekent dit dat ze twee tabletten tezelfdertijd neemt. Daarna neemt ze de tabletten verder op het gebruikelijke tijdstip in. Indien de vrouw tijdens de 7 dagen voor de eerste vergeten tablet haar tabletten correct heeft ingenomen, zijn aanvullende contraceptieve maatregelen niet nodig. Als ze echter meer dan 1 tablet heeft gemist, moet de vrouw de raad krijgen om gedurende 7 dagen extra voorzorgsmaatregelen te nemen.

- Week 3

Er is een risico op verminderde betrouwbaarheid gezien het aankomende tabletvrije interval van 7 dagen. Door het schema van inname van de tabletten aan te passen, kan echter nog worden voorkomen dat de contraceptieve bescherming afneemt. Als een van de volgende twee opties wordt gevolgd, hoeven er geen extra contraceptieve maatregelen te worden gebruikt op voorwaarde dat de vrouw alle tabletten correct heeft ingenomen de laatste 7 dagen voor de eerste gemiste tablet. Is dat niet het geval dan dient ze de eerste van de twee onderstaande mogelijkheden te volgen en daarenboven extra voorzorgen te nemen tijdens de volgende 7 dagen.

1. De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, ook al betekent dit dat ze twee tabletten tezelfdertijd neemt. Daarna neemt ze de tabletten verder op het gebruikelijke tijdstip in. De volgende blisterverpakking moet worden gestart zodra de huidige blisterverpakking is opgebruikt, d.w.z. er mag niet worden gewacht tussen de verpakkingen. Er zal waarschijnlijk geen dervingsbloeding optreden voor het einde van de tweede verpakking, maar er kan tussentijds vaginaal bloedverlies of een doorbraakbloeding optreden tijdens de inname van deze tabletten.
2. De vrouw kan ook de raad krijgen om de inname van de tabletten van de huidige blisterverpakking stop te zetten. Daarna last ze een pilvrij interval van 7 dagen in waarbij de dagen dat ze de tabletten vergeten heeft, inbegrepen zijn. Daarna begint ze aan de volgende blisterverpakking.

Als de vrouw tabletten gemist heeft en geen dervingsbloeding vertoont tijdens het eerste normale tabletvrije interval, moet er rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap.

Advies in geval van gastro-intestinale stoornissen

In geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bv. braken of diarree) is het mogelijk dat de absorptie niet volledig is en moeten aanvullende contraceptieve maatregelen worden genomen. Als er braken of ernstige diarree optreedt binnen 3 - 4 uur na inname van de tablet, moet zo snel mogelijk een nieuwe (vervangings)tablet worden ingenomen. De nieuwe tablet moet zo mogelijk worden ingenomen binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van inname van de tablet. Als er meer dan 12 uur zijn verlopen, is het advies betreffende gemiste tabletten van toepassing dat wordt gegeven in rubriek 4.2 'Beleid bij gemiste tabletten'. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wenst te veranderen, moet ze de extra tablet(ten) van een andere blisterverpakking innemen.

Hoe een dervingsbloeding uitstellen

Om de menstruatie uit te stellen, moet de vrouw doorgaan met een andere blisterverpakking van Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC zonder tabletvrij interval. De verlenging kan worden voortgezet zolang gewenst, uiterlijk tot het einde van de tweede verpakking. Tijdens de verlenging kan de vrouw vaker een doorbraakbloeding of spotting vertonen. De regelmatige inname van Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC wordt dan hervat na het gebruikelijke tabletvrije interval van 7 dagen.

Om haar menstruatie te verschuiven naar een andere dag van de week dan de vrouw gewoon is met haar huidige schema, kan ze de raad krijgen om het volgende tabletvrije interval in te korten met zoveel dagen als ze wil. Hoe korter het interval, hoe groter de kans dat er geen doorbraakbloeding zal zijn en hoe groter de kans op doorbraakbloeding en vaginaal bloedverlies tijdens de volgende verpakking (net zoals bij het uitstellen van de dervingsbloeding).

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva (OAC's) mogen in de onderstaande gevallen niet worden gebruikt. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens gebruik van OAC's, moet de inname van het product onmiddellijk worden stopgezet.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (onder anticoagulantia) of een voorgeschiedenis daarvan (bijv. diepe veneuze trombose (DVT) of longembolie).
 - Bekende erfelijke of verworven aanleg tot veneuze trombo-embolie, zoals resistentie tegen APC (waaronder factor V-Leiden), antitrombine III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
 - Zware chirurgie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
 - Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4).
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
 - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, voorgeschiedenis daarvan (bijv. myocardinfarct) of een prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
 - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, een voorgeschiedenis daarvan of een prodromale aandoening (bijv. transiënte ischemische aanval, TIA), zoals aura
 - Bekende erfelijke of verworven aanleg voor arteriële trombo-embolie, zoals hyperhomocysteïnemie en antifosfolipidenantilichamen (anticardiolineantilichamen, lupus anticoagulans), trombogene valvulopathie of trombogene hartritmestoornissen.
 - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
 - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of de aanwezigheid van een ernstige risicofactor zoals:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - ongecontroleerde hypertensie
 - ernstige dyslipoproteïnemie
 - roken (zie rubriek 4.4)
- Huidige of vorige alvleesklierontsteking indien geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van ernstige leverziekte zolang de leverfunctiewaarden niet normaal zijn geworden
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van levertumoren (goedaardig of kwaadaardig)
- Bekende of vermoede kanker die door geslachtshormonen wordt beïnvloed (bv. van de geslachtsorganen of de borsten)
- Vaginale bloeding van niet-gediagnosticeerde oorsprong
- Niet-gediagnosticeerde amenorroe
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Redenen voor onmiddellijke stopzetting van Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC (zie rubriek 4.3):

- zwangerschap of vermoedelijke zwangerschap
- de eerste symptomen van een aderontsteking of symptomen van een mogelijke trombose (inclusief trombose in het netvlies), embolie of myocardinfarct (zie “Waarschuwingen” hieronder)
- aanhoudend een hoge bloeddruk met waarden boven 140/90 mmHg. Hervatting van het anticonceptiegebruik kan worden overwogen zodra de bloeddrukwaarden normaal zijn geworden met een bloeddrukverlagende behandeling.
- geplande operaties (ten minste 4 weken ervoor) en/of langere perioden van immobilisatie (bv. na een ongeluk). De inname niet vroeger hervatten dan 2 weken na volledige hermobilisatie.
- eerste optreden van migraine of erger wordende migraine
- bij ongewoon vaak optreden van aanhoudende of erge hoofdpijn of plotselinge ontwikkeling van focale neurologische symptomen (mogelijk de eerste verschijnselen van een beroerte)
- erge pijn in de bovenbuik, vergroting van de lever of symptomen van intra-abdominale bloeding (mogelijke indicaties van een levertumor)
- geelzucht, hepatitis, gegeneraliseerde pruritus, cholestase en abnormale leverwaarden. Steroïdhormonen worden in mindere mate gemetaboliseerd bij patiënten met verminderde leverfunctie.
- acute ontsporing van diabetes mellitus
- verschijnen of opnieuw verschijnen van porfyrie

Ziekten/risicofactoren die speciale medische bewaking vereisen:

- roken
- vrouwen boven 35 jaar (zie Waarschuwingen hieronder)

Waarschuwingen

- Als een van de hierna vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig is, moet met de vrouw worden besproken of Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC geschikt is voor haar.
- Bij ontstaan of verergering van een van die aandoeningen of risicofactoren moet de vrouw het advies krijgen contact op te nemen met haar arts om na te gaan of het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC moet worden stopgezet.

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Bij gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (OAC) is het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) groter dan bij niet-gebruik. Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, gaan gepaard met het laagste risico op VTE. Het risico op VTE is het hoogst gedurende het eerste jaar van gebruik.

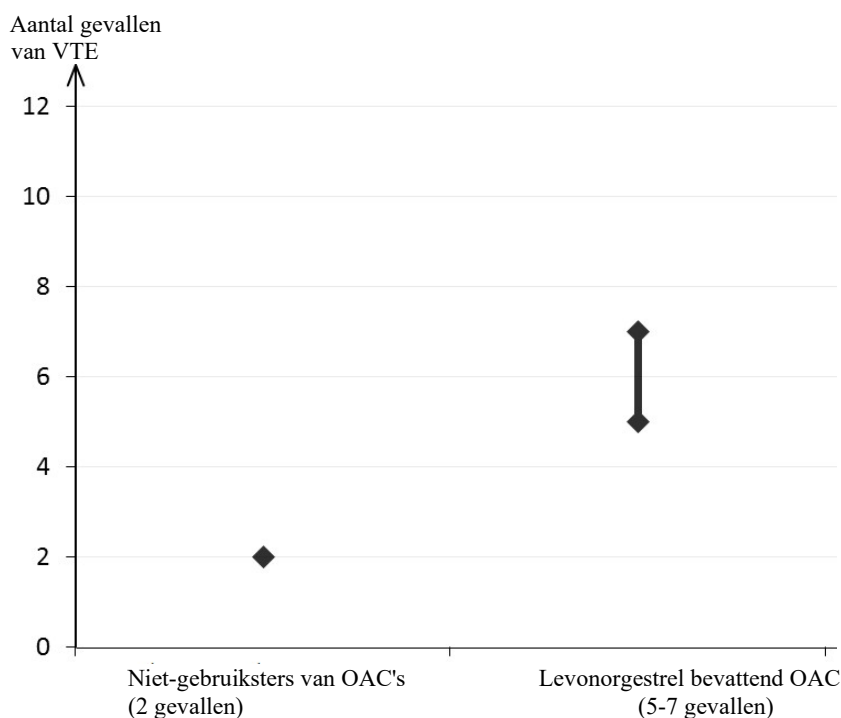
De beslissing om een ander product te gebruiken dan het product met het laagste VTE-risico, mag alleen worden genomen na een gesprek met de vrouw om er zeker van te zijn dat zij het risico op VTE met Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC begrijpt, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het eerste jaar van gebruik. Er is ook enig bewijs dat het risico verhoogd is wanneer een combinatie-OAC opnieuw wordt gestart na een onderbreking van het gebruik van 4 weken of meer.

Op de 10.000 vrouwen die geen OAC gebruiken en niet zwanger zijn, zullen er in één jaar tijd ongeveer 2 een VTE ontwikkelen. Het risico bij een individuele vrouw kan echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie verder).

Op de 10.000 vrouwen die een OAC met levonorgestrel gebruiken en niet zwanger zijn, zullen er in één jaar tijd ongeveer 6¹ een VTE ontwikkelen.

Het aantal VTE's per jaar is lager dan het aantal dat wordt verwacht gedurende zwangerschap of de postpartumperiode. Een VTE kan in 1-2% van de gevallen fataal zijn.

Aantal gevallen van VTE per 10.000 vrouwen in één jaar



In zeer zeldzame gevallen is bij gebruiksters van OAC's melding gemaakt van trombose in andere bloedvaten, bv. aders en slagaders van de lever, het mesenterium, de nieren en de retina.

Risicofactoren voor VTE

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij OAC-gebruiksters kan substantieel verhoogd zijn als een vrouw additionele risicofactoren heeft, vooral als ze meerdere risicofactoren heeft (zie tabel).

Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een hoog risico heeft op een veneuze trombose (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval moet haar totale risico op VTE in overweging worden genomen. Als de baten-risicobalans negatief geacht wordt, mag een OAC niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

¹ Middelste punt van het bereik van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor OAC's die levonorgestrel bevatten versus nietgebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m ²)	Het risico stijgt substantieel naarmate de BMI hoger is. Dient vooral in overweging te worden genomen als er nog andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, een zware operatie, een operatie van de benen of het bekken, neurochirurgie of zwaar trauma. Opm.: tijdelijke immobilisatie waaronder vliegzeizen >4 uur kan eveneens een risicofactor zijn voor VTE, vooral bij vrouwen met nog andere risicofactoren	In deze situaties wordt aangeraden het gebruik van de pil te staken (in geval van electieve chirurgie minstens vier weken van tevoren) en deze pas twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er moet een andere anticonceptiemethode worden gebruikt om een ongewenste zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling moet worden overwogen als het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC niet vooraf werd gestaakt.
Positieve familiale voorgeschiedenis (veneuze trombo-embolie is ooit opgetreden bij een broer/zus of ouder, vooral op een relatief jonge leeftijd, bv. jonger dan 50 jaar).	Als een erfelijke predispositie wordt vermoed, dient de vrouw naar een specialist te worden verwezen voor advies voordat besloten wordt een OAC te gebruiken
Andere medische aandoeningen die in verband gebracht worden met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar
In de eerste 4 weken na een geboorte of een miskraam in het tweede semester	Zie ook rubriek 4.2.

Er bestaat geen consensus over de mogelijke rol van spataders en oppervlakkige tromboflebitis bij het optreden of verergeren van veneuze trombose.

Er moet rekening worden gehouden met het hogere risico op trombo-embolie gedurende de zwangerschap en vooral tijdens het 6 weken durende puerperium (voor informatie over 'Zwangerschap en borstvoeding' zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de gezondheidswerker in te lichten dat ze een OAC gebruiken.

Mogelijke symptomen van diepe veneuze trombose (DVT) zijn:

- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen gevoeld wordt bij het staan of lopen;
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been; rode of verkleurde huid op het been.

Mogelijke symptomen van longembolie zijn:

- plotseling optreden van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling;
- plotseling optreden van hoest, mogelijk gepaard gaand met hemoptoë;

- scherpe pijn op de borst;
- ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bv. 'kortademigheid', 'hoesten') zijn niet-specifiek en kunnen verkeerd worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bv. luchtweginfecties). Andere mogelijke tekenen van een vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en een lichte blauwe verkleuring van een ledemaat.

Als er een occlusie optreedt in het oog, kunnen de symptomen uiteenlopen van pijnloos wazig zien met mogelijk progressie tot verlies van het gezichtsvermogen. Soms kan verlies van het gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

Volgens epidemiologische studies verhoogt het gebruik van OAC's het risico op arteriële tromboembolie (myocardinfarct) en cerebrovasculaire accidenten (bijv. transiënte ischemische aanval, beroerte). Een arteriële trombo-embolie kan fataal zijn.

Risicofactoren voor ATE

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties en op een cerebrovasculair accident bij gebruiksters van OAC's is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie tabel).

Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC is gecontra-indiceerd indien een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft die haar risico op arteriële trombose verhogen (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval moet haar totale risico in overweging worden genomen. Als de baten-risicobalans negatief geacht wordt, mag een OAC niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen moeten het advies krijgen om niet te roken als ze een OAC willen gebruiken. Vrouwen ouder dan 35 jaar die doorgaan met roken, dienen een dringend advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode te gebruiken.
Hypertensie	
Obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m ²).	Het risico stijgt substantieel naarmate de BMI hoger is. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren.
Positieve familiale voorgeschiedenis (arteriële trombo-embolie is ooit opgetreden bij een broer/zus of ouder, vooral op een relatief jonge leeftijd, bv. jonger dan 50 jaar).	Als een erfelijke predispositie wordt vermoed, dient de vrouw naar een specialist te worden verwezen voor advies voordat besloten wordt een OAC te gebruiken

Migraine	Een stijging van de frequentie of de ernst van migraine tijdens OAC-gebruik (mogelijk een voorbode van een cerebrovasculair voorval) kan een reden zijn voor onmiddellijke stopzetting
Andere medische aandoeningen die in verband gebracht worden met vasculaire bijwerkingen	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dyslipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

Symptomen van ATE

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de gezondheidswerker in te lichten dat ze een OAC gebruiken.

Mogelijke symptomen van een cerebrovasculair accident zijn:

- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van het gezicht, een arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotselinge problemen met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, problemen met spreken of begrijpen;
- plotselinge problemen met zien in één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- bewustzijnsverlies of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Voorbijgaande symptomen wijzen erop dat het voorval een transiënte ischemische aanval (TIA) is.

Mogelijke symptomen van een myocardinfarct (MI) zijn:

- pijn, ongemak, drukkend, zwaar, beklemmend of vol gevoel in de borst, arm, of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- een vol gevoel, indigestie of naar adem snakken;
- zweten, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

• Tumoren

Baarmoederhals

In sommige epidemiologische studies is bij vrouwen die gedurende lange tijd OAC's gebruikten (> 5 jaar) een verhoogd risico op cervixkanker gemeld. Er blijft echter discussie bestaan over de mate waarin die bevinding toe te schrijven is aan versturende effecten zoals seksueel gedrag en andere factoren zoals het humaan papillomavirus (HPV).

Borst

In een meta-analyse van 54 epidemiologische studies werd een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) op borstkanker waargenomen bij vrouwen die op dat moment OAC's gebruiken. Het extra risico verdwijnt geleidelijk over een periode van 10 jaar na het beëindigen van het OAC. Aangezien borstkanker bij vrouwen jonger dan 40 jaar zelden voorkomt, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij huidige of vroegere gebruiksters van OAC's klein ten opzichte van het totale borstkankerrisico. Deze studies tonen geen oorzakelijk verband aan. Het waargenomen patroon van verhoogd risico is mogelijk toe te schrijven aan een snellere diagnose van borstkanker bij OAC-gebruiksters, de biologische effecten van OAC's of een combinatie van beide. Borstkankers die gediagnosticeerd werden bij vrouwen die ooit een OAC hebben gebruikt, zijn klinisch vaak minder ver gevorderd dan kankers gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een OAC gebruikt hebben.

Lever

Bij gebruiksters van OAC's zijn in zeldzame gevallen goedaardige levertumoren gerapporteerd en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. In geïsoleerde gevallen hebben die tumoren tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen geleid. Bij hevige pijn in de bovenbuik, leververgroting of tekenen van intra-abdominale bloeding bij gebruiksters van OAC's moet men bij de differentiële diagnose aan een levertumor denken.

Bij gebruik van hoger gedoseerde OAC's (50 µg ethinylestradiol) daalt het risico op endometrium- en ovariumkanker. Of dat ook zo is met lager gedoseerde OAC's, moet nog worden bevestigd.

- **Andere aandoeningen**

Hypertriglyceridemie

Vrouwen met hypertriglyceridemie of een positieve familiale anamnese daarvan kunnen een hoger risico lopen op pancreatitis tijdens gebruik van OAC's.

Hypertensie

Hoewel een geringe verhoging van de bloeddruk gemeld is bij veel vrouwen die OAC's gebruiken, is er zelden sprake van een klinisch relevante bloeddrukstijging. Alleen in deze zeldzame gevallen is een onmiddellijke stopzetting van het gebruik van een OAC gerechtvaardigd. Indien tijdens het gebruik van een OAC, bij een vooraf bestaande hypertensie, constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante stijging van de bloeddruk niet adequaat reageren op een behandeling met antihypertensiva, moet het OAC worden gestaakt. Indien wenselijk kan het gebruik van het OAC worden hervat als er met een antihypertensieve behandeling normale bloeddrukwaarden bereikt kunnen worden.

Depressies

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

Angio-oedeem

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

Stoornissen in de leverfunctie

Bij acute of chronische stoornissen van de leverfunctie kan het nodig zijn het gebruik van OAC's stop te zetten tot de markers van de leverfunctie weer normaal zijn. Als er opnieuw cholestatiche geelzucht en/of pruritus optreedt nadat die eerder tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtssteroiden is opgetreden, moet het OAC worden stopgezet.

Chloasma

Af en toe kan chloasma optreden, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een neiging tot chloasma moeten blootstelling aan zon en ultraviolette straling vermijden wanneer ze OAC's innemen.

Overige informatie

Hoewel OAC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en de glucosetolerantie, zijn er geen aanwijzingen dat het therapeutische schema moet worden gewijzigd bij diabetespatiënten die laaggedoseerde OAC's gebruiken (met < 0,05 mg ethinylestradiol). Vrouwen met diabetes moeten echter zorgvuldig worden gevolgd, vooral tijdens de eerste maanden dat ze het OAC innemen.

Verergering van epilepsie, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa werd gemeld tijdens OAC-gebruik.

De volgende aandoeningen kunnen optreden of verslechteren tijdens de zwangerschap en bij gebruik van OAC's, maar de aanwijzingen van een verband met het gebruik van OAC's zijn niet-conclusief:

geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch-uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerde gehoordaling.

Belangrijke informatie over andere hulpstoffen van Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Klinisch onderzoek/raadpleging

Voor men Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC start of opnieuw start is een volledige medische voorgeschiedenis (met inbegrip van familiale anamnese) vereist en moet zwangerschap uitgesloten zijn. Met moet de bloeddruk meten en een lichamelijk onderzoek doen op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk dat de vrouw wordt gewezen op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC in vergelijking met andere OAC's, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet de instructie krijgen de bijsluiter zorgvuldig te lezen en de adviezen op te volgen. Hoe vaak en op welke wijze de vrouw achteraf wordt onderzocht, hangt af van de bestaande praktijkrichtlijnen en moet aan elke vrouw afzonderlijk worden aangepast.

Vrouwen moeten gewaarschuwd worden dat hormonale anticonceptiva geen bescherming bieden tegen hiv-infectie (aids) of tegen andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde betrouwbaarheid

De doeltreffendheid van OAC's kan verminderen in geval van bv. gemiste tabletten (zie rubriek 4.2), gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2) of concomiterende medicatie (zie rubriek 4.5).

Bij gelijktijdig gebruik van anticonceptiemiddelen en sint-janskruid is een bijkomend anticonceptiemiddel zonder hormonen aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

Bij alle OAC's kan onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden. Een evaluatie van een onregelmatige bloeding heeft dan ook maar zin na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Als de onregelmatige bloedingen aanhouden of optreden na vroegere regelmatige cycli, moet aan niethormonale oorzaken worden gedacht en zijn geschikte diagnostische maatregelen geïndiceerd om kanker of zwangerschap uit te sluiten. Die kunnen een curettage omvatten. Onregelmatige bloedingen (spotting of doorbraakbloedingen) gedurende de eerste zes maanden van gebruik werden gemeld bij meer dan 50% van de vrouwen die orale anticonceptiva met ethinylestradiol/levonorgestrel gebruikten.

Als beide uitgesloten zijn, kan de vrouw opnieuw ethinylestradiol/levonorgestrel innemen of overschakelen op een ander preparaat. Als de anticonceptie niet regelmatig wordt gebruikt of met bepaalde andere geneesmiddelen wordt ingenomen, kan een bloeding optreden tijdens de cyclus. Dit kan een indicatie zijn van verminderde werkzaamheid van de anticonceptie (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Bij sommige vrouwen kan de dervingsbloeding achterwege blijven tijdens het tabletvrije interval. Als de vrouw het OAC heeft ingenomen volgens de aanwijzingen van rubriek 4.2 is een zwangerschap onwaarschijnlijk. Als het OAC echter niet volgens deze aanwijzingen is ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven dervingsbloeding of als de dervingsbloeding twee keer uitblijft, dan moet men een zwangerschap uitsluiten voordat het OAC verder mag worden gebruikt. Het kan langer duren voordat de cyclus opnieuw normaal wordt na stopzetting van hormonale anticonceptie. Bij sommige vrouwen is amenorroe (mogelijk met anovulatie) of oligomenorroe mogelijk, vooral als er al voordien cyclusstoornissen waren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opm.: De voorschrijfinformatie van de concomiterende geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

- **Effecten van andere geneesmiddelen op Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC**

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren, wat tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen en vervolgens tot een doorbraakbloeding en/of falen van de anticonceptie kan leiden.

Aanpak

Enzyminductie kan al na enkele dagen behandeling worden waargenomen. Maximale enzyminductie wordt in het algemeen binnen enkele weken gezien. Na stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel kan de enzyminductie gedurende ongeveer 4 weken aanhouden.

Kortetermijnbehandeling

Vrouwen die met enzyminducerende geneesmiddelen worden behandeld, moeten tijdelijk een barrièremethode of een andere anticonceptiemethode gebruiken naast het OAC. De barrièremethode moet worden gebruikt tijdens de hele periode waarin het concomiterende geneesmiddel wordt toegediend en gedurende 28 dagen na stopzetting hiervan. Als de behandeling met het geneesmiddel nog voortduurt als de laatste tablet in de OAC-verpakking is ingenomen, moet meteen na deze verpakking met een nieuwe verpakking van het OAC gestart worden zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

Langetermijnbehandeling

Bij vrouwen die een langetermijnbehandeling krijgen met stoffen die de leverenzymen induceren, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aanbevolen.

De volgende interacties werden in de literatuur gerapporteerd.

Stoffen die de klaring van OAC's verhogen (verminderde werkzaamheid van OAC's door enzyminductie), bv.:

Barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en de hiv-medicatie ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die de kruidenremedie sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Kruidensupplementen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, mogen niet tegelijkertijd met tabletten ethinylestradiol/levonorgestrel worden gebruikt, omdat ze de doeltreffendheid van de anticonceptie van ethinylestradiol/levonorgestrel kunnen verminderen. Doorbraakbloeding en onbedoelde zwangerschap zijn gemeld. Het enzyminducerend effect kan tot 2 weken na stopzetting van de behandeling met sint-janskruid duren.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van OAC's:

Wanneer ze gelijktijdig met OAC's worden toegediend, kunnen veel combinaties van hivproteaseremmers en non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, waaronder combinaties met HCVremmers de plasmaconcentratie van oestrogeen of van progestine verhogen of verlagen. Het netto effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijfinformatie van concomiterende hiv-/HCV-geneesmiddelen worden geraadpleegd om mogelijke interacties en relevante aanbevelingen te identificeren. In geval van twijfel dient een aanvullende barrièremethode voor anticonceptie te worden gebruikt door vrouwen die een behandeling krijgen met een proteaseremmer of een non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor.

De volgende actieve stoffen kunnen de serumconcentratie van de geslachtssteroiden in ethinylestradiol/levonorgestrel (enzymremmers) verhogen:

- werkzame stoffen die ethinylestradiol in de maag-/darmwand hinderen, zoals ascorbinezuur en paracetamol
- atorvastatine (vergroting van de AUC van ethinylestradiol met 20%)
- werkzame stoffen die de microsomale leverenzymen remmen (sterke en matige CYP 3A4remmers), zoals antimycotica-imidazolen bv. (itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, macrolide (bv. claritromycine, erytromycine, troleandomycine), diltiazem en grapefruitsap, kunnen de plasmaniveaus van oestrogenen of progestogenen of beide verhogen.

Stoffen die de klaring van OAC's verlagen (enzymremmers):

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is nog onbekend.

Concomiterende toediening van krachtige CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentratie van oestrogenen, progestine of beide verhogen.

Etoricoxib in doseringen van 60 tot 120 mg/dag verhoogde de plasmaconcentratie van ethinylestradiol respectievelijk met een factor 1,4 tot 1,6 indien het gelijktijdig werd toegediend met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum dat 0,035 mg ethinylestradiol bevatte.

- **Effecten van Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC op andere geneesmiddelen**

Troleandomycine kan het risico verhogen van intrahepatische cholestase indien tegelijkertijd met anticonceptiemiddelen toegediend.

OAC's kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. De plasma- en weefselconcentraties kunnen dan ook stijgen (bv. ciclosporine) of dalen (bv. lamotrigine).

Ethinylestradiol/levonorgestrel kan het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden:

- door de remming van microsomale leverenzymen resulterend in verhoogde serumconcentraties van werkzame stoffen, zoals diazepam (en bepaalde andere benzodiazepinen), ciclosporine, theofylline, melatonine, tizanidine en glucocorticoiden;
- door de inductie van hepatische glucuronidatie resulterend in verlaagde serumniveaus, bijvoorbeeld van clofibraat, morfine, lorazepam (en bepaalde andere benzodiazepinen) en lamotrigine.

In vitro is ethinylestradiol een reversibele remmer van CYP 2C19, CYP 1A1 en CYP 1A2, evenals een mechanisme-gebaseerde remmer van CYP3A4 / 5, CYP 2C8 en CYP 2J2. In klinische studies leidde het gebruik van een hormonaal anticonceptivum met ethinylestradiol niet tot een toename, of tot slechts een geringe toename van de plasmaconcentraties van CYP3A4-substraten (zoals midazolam) terwijl de plasmaconcentraties van CYP1A2-substraten licht (bv. theofylline) of matig (bv. tizanidine) konden toenemen.

De nood aan insuline of andere antidiabetica kan anders zijn door een verandering in glucosetolerantie.

- **Pharmacodynamische interacties**

Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-C-virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van transaminase (ALT) van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die behandeld werden met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir verhoogde ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3).

Daarom moeten gebruiksters van Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze middelen wordt gestart. Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC kan 2 weken na afloop van de behandeling met deze middelen worden hervat.

- **Laboratoriumonderzoek**

Het gebruik van contraceptieve steroïden kan invloed hebben op de resultaten van bepaalde laboratoriumtests, waaronder biochemische parameters van de lever-, de schildklier-, de bijnier- en de nierfunctie, de plasmaspiegels van (drager)eiwitten, zoals corticosteroïdbindende globuline en lipiden/lipoproteïne fracties, parameters van het koolhydraatmetabolisme en parameters van de stolling en de fibrinolyse. De veranderingen blijven doorgaans binnen de normale laboratoriumwaarden. Het type en de grootte van de effecten hangen gedeeltelijk af van de dosis van gebruikte hormonen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Als er een zwangerschap optreedt tijdens gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC, moet het preparaat onmiddellijk worden stopgezet. Uitgebreide epidemiologische studies hebben geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen aan het licht gebracht bij kinderen van vrouwen die OAC's innamen voor de zwangerschap, en evenmin werden teratogene effecten waargenomen als per ongeluk OAC's werden ingenomen tijdens de zwangerschap.

In dieronderzoeken werden bijwerkingen tijdens de zwangerschap en de borstvoeding waargenomen (zie rubriek 5.3). Op grond van die diergegevens kunnen bijwerkingen als gevolg van de hormonale werking van de werkzame stoffen niet worden uitgesloten. De algemene ervaring met OAC's tijdens de zwangerschap heeft echter geen aanwijzingen opgeleverd van bijwerkingen bij de mens.

De beschikbare gegevens over het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC tijdens de zwangerschap zijn te beperkt om conclusies te trekken over negatieve effecten van Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC op de zwangerschap, de gezondheid van de foetus of de pasgeborene. Tot nog toe zijn er geen relevante epidemiologische gegevens voorhanden.

Er moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling als Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC wordt hervat (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

De borstvoeding kan worden beïnvloed door OAC's aangezien ze de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan kunnen wijzigen. Daarom wordt het gebruik van OAC's doorgaans niet aanbevolen tot de moeder die borstvoeding geeft, haar kind volledig heeft gespeend. Wanneer een OAC gebruikt wordt, kunnen er kleine hoeveelheden van de contraceptieve steroïden en/of hun metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Deze hoeveelheden kunnen invloed hebben op het kind.

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

Er werden geen effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken waargenomen bij vrouwen die OAC's gebruikten.

4.8 Bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De toediening van gecombineerde orale anticonceptiemiddelen is geassocieerd met een verhoogd risico op:

- arteriële en veneuze trombo-embolie (zoals veneuze trombose, longembolie, cerebrovasculair accident [ischemische beroerte en hersenbloeding, miniberoerte], hartaanval) • goedaardige levertumor (zoals focale nodulaire hyperplasie, leveradenoom)
- cervicale intra-epithele neoplasie en baarmoederhalskanker
- borstkanker

Zie rubriek 4.4 voor meer informatie.

De meest voorkomende ($\geq 1/10$) bijwerkingen die met het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC in verband zijn gebracht zijn hoofdpijn (inclusief migraine), spotting en doorbraakbloedingen.

Verder werden ook de volgende bijwerkingen gemeld bij gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva die ethinylestradiol/levonorgestrel bevatten. De volgende categorieën werden gedefinieerd om de frequentie van de bijwerkingen weer te geven: Frequentie van bijwerkingen:

ZeervaaK:	$\geq 1/10$
VaaK:	$\geq 1/100$ tot $< 1/10$
Soms:	$\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$
Zelden:	$\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$
ZeervaaK:	$< 1/10.000$
Niet bekend:	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Systeem-/orgaanklasse	frequentie van bijwerkingen					
	zeervaaK	vaaK	soms	zelden	zeervaaK	niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		vaginitis, met inbegrip van candidiasis				
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)					Hepatocellulair carcinoom	
Immuunsysteem aandoeningen				Allergische reacties angiooedeem, ernstige anafylactische/anafylactische reacties met respiratoire en circulatoire symptomen; overgevoelighed		Verergering van symptomen van erfelijk of verworven angiooedeem.

Systeem- /orgaanklasse	frequentie van bijwerkingen					
	zeer vaak	vaak	soms	zelden	zeer zelden	niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			veranderde eetlust (toegenomen of verminderd) glucoseintolerantie			
Psychische stoornissen		stemmingsschommelingen waaronder depressie; verandering van de libido				
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn (inclusief migraine)	zenuwachtigheid, stupor, duizeligheid				
Oogaandoeningen				onverenigbaarheid met contactlenzen		
Maag-darmstelselaandoeningen		misselijkheid, braken, buikpijn	buikkrampen en opgezette buik; diarree			
Lever- en galaandoeningen				cholestatische geelzucht		
Huid- en onderhuidaandoeningen		acne	huiduitslag, chloasma (melasma), mogelijk persistent, hirsutisme, alopecie; urticaria	erythema nodosum erythema multiforme		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Spotting, doorbraakbloeding	pijn in de borsten, gevoeligheid van de borsten, secretie uit de melkklieren, dysmenorroe, veranderingen van de menstruatie, veranderingen van de baarmoederhals en het cervixslijm, amenorroe	Borstzwellings			

Systeem- /orgaanklasse	frequentie van bijwerkingen					
	zeer vaak	vaak	soms	zelden	zeer zelden	niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningspla- atsstoornissen		vochtophoping/ oedeem				
Bloedvataando- eningen				VTE ATE		
Onderzoeken		gewichtsverand- eringen (stijging of daling)	verhoogde bloeddruk, veranderingen van de bloedlipidenspi- egels met inbegrip van hypertriglyceri- demie	Daling van de plasmaconc entratie van foliumzuur (een behandeling met OAC's kan de plasmaconc entratie van foliumzuur		
				verlagen. Als er kort na stopzetting van het orale anticoncepti- vum een zwangersch- ap optreedt, kunnen verlaagde foliumzuur waarden klinisch relevant zijn.)		

Verder zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd met het gebruik van OAC's. Op basis van de meldingen kan niet worden berekend hoe vaak deze bijwerkingen voorkomen.

- ontsteking van de oogzenuw (die tot gedeeltelijk of volledig visusverlies kan leiden), trombose van de retinale vaten
- verergering van spataders
- pancreatitis met gelijktijdige ernstige hypertriglyceridemie
- ischemische colitis
- leverbeschadiging (bijv. hepatitis, leverfunctiestoornis)
- galblaasziekte, met inbegrip van galstenen (OAC's kunnen een galblaasziekte uitlokken of een bestaande galblaasziekte verergeren)
- hemolytisch-uremisch syndroom
- herpes gestationis
- otosclerose
- verergering van systemische lupus erythematoses
- verergering van porfyrie
- verergering van de chorea van Sydenham
- verergering van depressie

- chronisch inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa)
- endometriose, vleesboom
- epilepsie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er waren geen meldingen van ernstige bijwerkingen als gevolg van overdosering. Symptomen van een overdosering met orale anticonceptiva kunnen zijn: misselijkheid, braken, gevoelige borsten, duizeligheid, maagpijn, slaperigheid/vermoeidheid; vaginaal bloedverlies kan optreden bij vrouwen en meisjes. Er zijn geen antidota en de verdere behandeling moet symptomatisch zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties
ATC-code: G03AA07

Er zijn klinische studies uitgevoerd met een ander oraal combinatieanticonceptivum dat ethinylestradiol/levonorgestrel 20 microgram/100 microgram bevat bij in het totaal 2.498 vrouwen tussen 18 en 40 jaar oud. De Pearl-index die op basis van die studies werd berekend, bedroeg ongeveer 0,69 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,30 – 1,36) gebaseerd op 15.026 cycli in het totaal.

Werkingsmechanisme

Het contraceptieve effect van Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC is gebaseerd op een interactie van verschillende factoren. Daarvan worden remming van de ovulatie en veranderingen van het endometrium als de belangrijkste beschouwd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Levonorgestrel

Absorptie

Levonorgestrel wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd en de maximale serumconcentraties van levonorgestrel van ongeveer 4,9 ng/ml worden bereikt ongeveer 1-2 uur na inname. De biologische beschikbaarheid is bijna 101%.

Distributie

De serumconcentraties van levonorgestrel dalen in twee fasen. De terminale fase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 25 uur.

Levonorgestrel is gebonden aan serumalbumine en sex hormone binding globulin (SHBG). Slechts 1,1% van de totale concentratie van het geneesmiddel in het serum is vrij steroïd, ongeveer 65% is specifiek gebonden aan SHBG en ongeveer 35% is aspecifiek gebonden aan albumine.

Ethinylestradiol induceert een stijging van het SHBG, wat de relatieve verdeling van levonorgestrel in meerdere proteïnefracties beïnvloedt. De inductie van het bindende eiwit veroorzaakt een stijging van de aan SHBG gebonden fractie en een daling van de aan albumine gebonden fractie. Het ogenschijnlijke distributievolume van levonorgestrel is 129 l na één toediening.

Biotransformatie

Levonorgestrel vooral gemetaboliseerd door reductie van de $\Delta 4$ -3-oxogroep en hydroxilering op positie 2 α , 1 β en 16 β en daarna conjugatie. De in het bloed circulerende metabolieten zijn vooral 3 α , 5 β -tetrahydrolevonorgestrelsulfaten, terwijl het vooral als glucuronide wordt uitgescheiden. Een deel van het onveranderde levonorgestrel circuleert ook als 17 β -sulfaat. De metabole klaring kan interindividueel heel sterk variëren en dat kan een gedeeltelijke verklaring zijn voor de sterke schommelingen in levonorgestrelconcentraties die worden waargenomen bij gebruiksters.

Eliminatie

Levonorgestrel en zijn metabolieten worden merendeels uitgescheiden met de urine (40%-68%) en voor ongeveer 16%-48% in de feces.

Steady-state

Tijdens het ononderbroken gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC wordt de serumconcentratie van levonorgestrel ongeveer drie keer zo hoog en bereikt een steady-state in het tweede deel van de behandelingscyclus. De farmacokinetiek van levonorgestrel wordt beïnvloed door de serumconcentratie van SHBG, dat met ongeveer een factor 1,5-1,6 stijgt tijdens oestradioltoediening. Daardoor dalen de serumklaringssnelheid en het distributievolume licht tijdens de steady-state (0,7 ml/min/kg en ongeveer 100 l).

Ethinylestradiol

Absorptie

Oraal toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Piekserumconcentraties van ongeveer 54,4 pg/ml worden bereikt binnen 2 uur na toediening van de tablet. Tijdens de absorptie en het eerstestapgemetabolisme door de lever wordt ethinylestradiol sterk gemetaboliseerd, wat resulteert in een gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 40-45% (interindividuele variatie ongeveer 20-65%). De relatieve biologische beschikbaarheid in vergelijking met een waterige oplossing is 99%.

Distributie

De serumconcentraties van ethinylestradiol dalen in twee fasen, gekenmerkt door een halfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 1 uur en van 10-20 uur.

Ethinylestradiol wordt hoofdzakelijk (voor ongeveer 98%) maar niet-specifiek gebonden aan serumalbumine en verhoogt de serumconcentraties van SHBG. Het ogenschijnlijk distributievolume van ethinylestradiol is 2,8 - 8,6 l/kg.

Biotransformatie

Ethinylestradiol ondergaat presystemische conjugatie in de dunne darmmucosa en de lever.

Ethinylestradiol wordt vooral gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering, maar er worden allerhande gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd, en die zijn aanwezig als vrije metabolieten of als conjugaten met glucuroniden en sulfaat. Ethinylestradiol wordt enterohepatisch gecirculeerd.

Eliminatie

Ethinylestradiol wordt niet onveranderd uitgescheiden. De metabolieten worden in de urine en gal uitgescheiden in een 4:6-verhouding.

Steady-state

Tijdens het ononderbroken gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,03/0,15 mg WEC is er ongeveer een verdubbeling van de serumconcentratie van ethinylestradiol. Door de dagelijkse inname en de variërende halfwaardetijd in de laatste fase van serumklaring wordt de steady-state na ongeveer 1 week bereikt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteitsprofielen van ethinylestradiol en levonorgestrel zijn bekend. De bevindingen van dieronderzoeken met oestrogenen hebben maar een beperkte voorspellende waarde wat het gebruik bij de mens betreft, gezien de uitgesproken verschillen tussen de species. Ethinylestradiol had een embryoletaal effect bij proefdieren bij een relatief lage dosering; misvormingen van de urogenitale tractus en feminisatie van mannelijke foetussen werden waargenomen; levonorgestrel had een embryoletaal effect in dieronderzoeken en viriliserende effecten op vrouwelijke foetussen bij toediening van hoge doseringen. Studies op het gebied van reproductietoxiciteit bij ratten, muizen en konijnen wezen niet op een teratogeen effect. Niet-klinische gegevens met ethinylestradiol en levonorgestrel afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van chronische toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogenen potentiële duiden niet op een speciaal risico voor mensen, met uitzondering van de risico's die al werden beschreven in de andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken.

Er moet echter rekening mee worden gehouden dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren bevorderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Lactosemonohydraat
Maiszetmeel
Gelatine
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose (3 cps)
Macrogol 4000
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Pvc/pvdc aluminium blisterverpakkingen met 21 filmomhulde tabletten (kalenderverpakkingen).

Verpakkingsgrootten:

1 x 21 filmomhulde tabletten
3 x 21 filmomhulde tabletten
6 x 21 filmomhulde tabletten
13 x 21 filmomhulde tabletten
100 x 21 filmomhulde tabletten (ziekenhuisverpakking)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Novalon S.A
5, rue Saint-Georges
4000 Luik
België

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

RVG102226

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2010

Datum van laatste verlenging: 15 december 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 t/m 4.4, 4.8, 4.9 en 5.3: 22 januari 2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het CBG:

www.geneesmiddeleninformatiebank.nl