

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ethinylestradiol/Levonorgestrel 0,02 mg/0,10 mg Focus, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 0,02 mg ethinylestradiol en 0,10 mg levonorgestrel.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 89,38 mg lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De tabletten zijn roze en bolvormig.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Additionele informatie over speciale populaties

Kinderen en adolescenten

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten is alleen geïndiceerd na de menarche.

Oudere patiënten

Niet van toepassing. Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten is niet geïndiceerd na de menopauze.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leveraandoeningen (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek verricht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De beschikbare data geven geen aanleiding tot een verandering van behandeling van deze patiëntengroep.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Hoe worden Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten ingenomen

Tabletten dienen elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip oraal te worden ingenomen, zo nodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven. Gedurende 21 opeenvolgende dagen dient er dagelijks één tablet te worden ingenomen. Met elke volgende strip wordt begonnen na een tabletvrije periode van 7 dagen. In deze periode treedt doorgaans een onttrekkingsbloeding op. Deze begint meestal binnen 2 tot 3 dagen na de laatste tablet. Het kan voorkomen dat de onttrekkingsbloeding nog niet gestopt is voordat met de volgende strip gestart wordt.

Hoe te beginnen met Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten

- Geen voorafgaand gebruik van hormonale anticonceptiva [in de voorgaande maand]
Inname van de tabletten wordt gestart op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw (= de eerste dag van haar menstruatie).
Starten op dag 2-5 is toegestaan, maar in dat geval wordt aangeraden om gedurende de eerste 7 dagen van de eerste cyclus ook een barrièremethode toe te passen.
- Overschakeling van een ander oraal combinatiepreparaat (combinatie-OAC, vaginale ring, transdermale pleister)
Het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten wordt bij voorkeur gestart op de dag na de laatste werkzame tablet van het voorgaande combinatie-OAC (of na verwijdering van de ring of de pleister), maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije (ringvrije, pleistervrije) periode of na de laatste placebotablet van het voorgaande hormonale anticonceptivum.
Wanneer een vaginale anticonceptivering of een anticonceptiepleister is gebruikt, dient de vrouw met het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten te beginnen bij voorkeur op de dag van verwijdering, maar niet later dan op de dag waarop een nieuwe ring zou moeten worden ingebracht of een nieuwe pleister geplakt zou moeten worden.
- Overschakeling van een progestageenmethode (pil voor oraal gebruik, injectiepreparaat, implantaat of een spiraaltje (IUD))
De vrouw kan op elke willekeurige dag overschakelen van de minipil op Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten (van een implantaat of het IUD op de dag van verwijdering, van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar haar moet in al deze gevallen geadviseerd worden om gedurende de eerste 7 dagen van de tabletinname ook een barrièremethode toe te passen.
- Na een abortus in het eerste trimester
Het gebruik van de tabletten mag direct gestart worden. In dit geval hoeven geen andere anticonceptiemaatregelen getroffen te worden.

- Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester
Voor borstvoeding, zie rubriek 4.6, 'Zwangerschap en borstvoeding'.

Het gebruik van de tabletten wordt 21 tot 28 dagen na de bevalling of abortus in het tweede trimester gestart. Wanneer later wordt gestart, moet gedurende de eerste 7 dagen van de tabletinname ook een barrièremethode worden toegepast. Als de vrouw al geslachtsgemeenschap heeft gehad, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat daadwerkelijk met het combinatie-OAC begonnen wordt of moet de vrouw haar volgende menstruatie afwachten.

Vergeeten tabletten

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten bevat een zeer lage dosis van beide hormonen. Dientengevolge is, als een tablet wordt vergeten, de marge van de anticonceptieve werkzaamheid klein.

Als de vrouw een tablet **minder dan 12 uur te laat** inneemt, is de anticonceptieve bescherming niet verminderd. De vrouw dient de tablet in te nemen zodra zij eraan denkt en de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip in te nemen.

Als zij een tablet **meer dan 12 uur te laat** inneemt, kan de anticonceptieve bescherming verminderd zijn. In gevallen waarin tabletten zijn vergeten, gelden de volgende twee basisregels:

1. Tabletinname mag nooit langer dan 7 dagen onderbroken worden.
2. Tabletten moeten 7 dagen ononderbroken worden ingenomen om de hypothalamus-hypofyse-ovariumas adequaat te onderdrukken.

In het verlengde hiervan kan voor de dagelijkse praktijk het onderstaande advies worden gegeven:

Week 1

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens neemt zij de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip in. Bovendien dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen een barrièremethode, zoals een condoom, te worden toegepast. Als de vrouw in de 7 dagen voordat zij de tablet vergat geslachtsgemeenschap heeft gehad, moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap.

Hoe meer tabletten vergeten zijn en hoe dichter deze bij de gebruikelijke tabletvrije periode liggen, des te groter de kans op een zwangerschap.

Week 2

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens neemt zij de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip in. Mits de vrouw in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste vergeten tablet de tabletten volgens voorschrift heeft ingenomen, hoeven er geen aanvullende anticonceptiemaatregelen te worden getroffen. Als zij de tabletten niet volgens voorschrift ingenomen heeft of meer dan één tablet vergeten heeft, moet haar aangeraden worden om gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

Week 3

Vanwege de naderende tabletvrije periode van 7 dagen dreigt het risico van verminderde contraceptieve betrouwbaarheid.

Door het tabletinnameschema aan te passen kan echter nog worden voorkomen dat de contraceptieve betrouwbaarheid afneemt. Wanneer het onderstaande advies wordt opgevolgd, hoeven er geen aanvullende anticonceptiemaatregelen te worden getroffen, mits alle tabletten op de juiste manier zijn ingenomen tijdens de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet. Als dit niet het geval is, moet de vrouw de eerste van de onderstaande twee opties aanhouden en bovendien gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel gebruiken.

1. De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens neemt ze de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip in. Zij begint met de volgende verpakking zodra de huidige verpakking is opgebruikt, d.w.z. dat er geen tabletvrije periode in acht genomen wordt. Er zal tot het einde van de tweede verpakking waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding optreden, maar op dagen dat tabletten worden ingenomen kunnen zich spotting of doorbraakbloedingen voordoen.
2. Een andere mogelijkheid is om te stoppen met de inname van tabletten uit de huidige verpakking. De vrouw moet dan een tabletvrije periode van 7 dagen inlassen, inclusief de dagen waarop zij tabletten heeft vergeten, en vervolgens doorgaan met de volgende verpakking.

Als de vrouw tabletten vergeten heeft en tijdens de eerste normale tabletvrije periode geen onttrekkingsbloeding heeft, moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap.

Advies in geval van gastro-intestinale klachten

In geval van ernstige gastro-intestinale stoornis (braken of ernstige diarree) kan de absorptie van de werkzame bestanddelen onvolledig zijn en dienen extra anticonceptiemaatregelen getroffen te worden.

Als binnen 3 tot 4 uur na inname van een tablet braken of ernstige diarree optreden, dient de vrouw het advies in geval van vergeten tabletten op te volgen. Als de vrouw haar gebruikelijke tabletinnameschema niet wil veranderen, moet zij de extra tabletten uit een andere verpakking nemen.

Hoe wordt de begindag van de onttrekkingsbloeding gewijzigd of uitgesteld

Om een onttrekkingsbloeding uit te stellen dient de vrouw nadat de huidige verpakking opgebruikt is onmiddellijk met een nieuwe verpakking te beginnen, zonder een tabletvrije periode in te lassen. Onttrekkingsbloedingen kunnen naar wens uitgesteld worden, echter niet langer dan tot het einde van de tweede strip. Tijdens deze periode kunnen doorbraakbloedingen of spotting optreden. Na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen wordt de reguliere inname van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten hervat.

Als de vrouw de begindag van haar onttrekkingsbloeding wil verplaatsen naar een andere dag van de week, kan haar geadviseerd worden om de eerstvolgende tabletvrije periode in te korten met het aantal gewenste dagen. Hoe korter de tabletvrije periode, hoe groter de kans dat de onttrekkingsbloeding uitblijft en dat gedurende de tweede strip doorbraakbloedingen en spotting zullen optreden (net als bij het uitstellen van een onttrekkingsbloeding).

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als één van deze situaties voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van een gecombineerde hormonale anticonceptivum dan moet het gebruik hiervan onmiddellijk worden gestaakt.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C- deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
 - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
 - Een hoog risico van veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
 - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
 - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. transient ischaemic attack (TIA))
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardioline-antistoffen, lupusanticoagulans)
 - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
 - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - ernstige hypertensie
 - ernstige dyslipoproteïnemie
- Manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoeningen zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren (benigne of maligne)
- Aanwezigheid van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de borsten), of het vermoeden daarvan
- Vaginale bloedingen waarvan de diagnose niet is gesteld
- Amenorroe waarvan de oorzaak onbekend is
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Als sprake is van een van de onderstaande aandoeningen/risicofactoren, moeten bij elke individuele patiënte de voordelen van een combinatie-OAC worden afgewogen tegen de mogelijke risico's ervan. Deze moeten met de vrouw worden besproken voordat zij besluit om het middel te gaan gebruiken. Indien één van deze

aandoeningen of risicofactoren verergert of voor de eerste keer optreedt, dient de vrouw contact op te nemen met haar arts. De arts dient vervolgens te beslissen of het gebruik gestaakt moet worden.

Circulatiestoornissen

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico van veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik.

De beslissing om Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten te gebruiken mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.

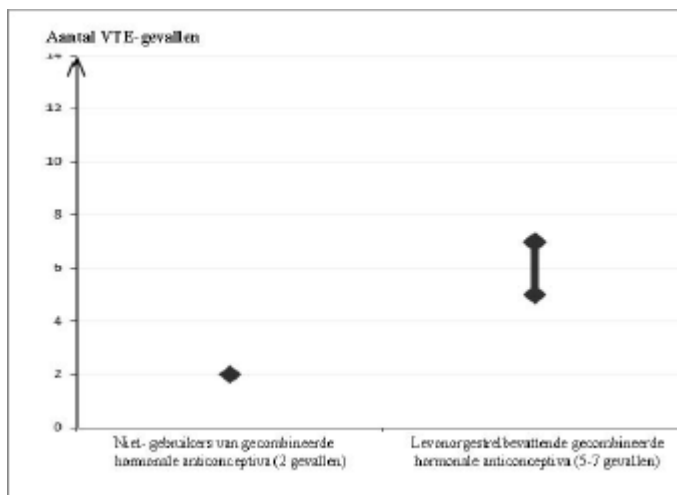
Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie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

Naar schatting zullen ongeveer 6¹ van de 10.000 vrouwen die een levonorgestrelbevattend gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen.

Dit aantal VTE's per jaar is kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

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

Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar



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

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

Risicofactoren voor VTE

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

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

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²).	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma. Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren.	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pil te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum .
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE.	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte.

Toenemende leeftijd.	Vooraf boven de 35 jaar.

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

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

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.

De volgende symptomen kunnen wijzen op diepe veneuze trombose (DVT):

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

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

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

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

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

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [transient ischaemic attack], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

Risicofactoren voor ATE

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of op een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een hoog risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico. Indien

de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd.	Vooraf boven de 35 jaar.
Hypertensie.	-
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²).	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren.
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Migraine.	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, 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 beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):

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

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):

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

Er moet worden gestart met een andere, geschikte anticonceptiemethode wegens de teratogeniciteit van therapie met anticoagulantia (coumarinederivaten).

Tumoren

Er is in een aantal epidemiologische onderzoeken melding gemaakt van een verhoogd risico van cervixcarcinoom bij vrouwen die lange tijd een combinatie-OAC gebruiken, maar men blijft verdeeld over de mate waarin deze bevinding toe te schrijven is aan de mogelijk versturende invloed van seksueel gedrag en andere factoren, zoals het humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft aangetoond dat bij vrouwen die nu een combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico bestaat (RR = 1,24) dat bij hen borstkanker gediagnosticeerd wordt. Dit bovenmatige risico neemt geleidelijk af in gedurende 10 jaar na staking van het gebruik van een combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het extra aantal diagnosen van borstkanker bij huidige en recente gebruiksters van een combinatie-OAC klein in vergelijking tot het algehele risico van borstkanker.

Deze onderzoeken geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroom 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 in vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van goedaardige levertumoren en in nog zeldzamere gevallen van kwaadaardige levertumoren bij gebruiksters van een combinatie-OAC. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden opgenomen wanneer bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken sprake is van ernstige pijn in de bovenbuik, een vergrote lever of verschijnselen die wijzen op een intra-abdominale bloeding.

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

Overige aandoeningen

Vrouwen met hypertriglyceridemie of een positieve familieanamnese voor hypertriglyceridemie, kunnen bij gebruik van een combinatie-OAC een verhoogd risico van pancreatitis hebben.

Hoewel bij veel vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken lichte bloeddrukstijgingen zijn gemeld, zijn klinisch relevante verhogingen zeldzaam. Slechts in die zeldzame gevallen is onmiddellijke staking van het gebruik van het combinatie-OAC gerechtvaardigd. Als tijdens het gebruik van een combinatie-OAC bij reeds bestaande hypertensie constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante stijging van de bloeddruk niet afdoende reageren op bloeddrukverlagende behandeling, dient het gebruik van het combinatie-OAC gestaakt te worden. Indien dit passend wordt geacht, kan het gebruik van het combinatie-OAC worden hervat als met bloeddrukverlagende behandeling normale bloeddrukwaarden bereikt kunnen worden.

Van de onderstaande aandoeningen is gemeld dat deze kunnen optreden of verslechteren tijdens zowel de zwangerschap als het gebruik van combinatie-OAC's, maar een verband met het gebruik van combinatie-OAC's is niet onomstotelijk bewezen: icterus en/of pruritus in verband met cholestase, galstenen; porfyrie,

systemische lupus erythematoses; hemolytisch-uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; gehoorverlies in verband met otosclerose, depressieve stemmingen.

Exogene oestrogenen kunnen mogelijk symptomen van erfelijke en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

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

Bij acute of chronische leverfunctiestoornissen kan het noodzakelijk zijn het gebruik van het combinatie-OAC te staken totdat de leverwaarden genormaliseerd zijn. Staking van het gebruik van combinatie-OAC's is noodzakelijk wanneer cholestatische icterus en/of pruritus in verband met cholestase recidiveren nadat deze klachten zich eerder hebben voorgedaan tijdens de zwangerschap of het gebruik van geslachtshormonen.

Hoewel combinatie-OAC's de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie kunnen beïnvloeden, is er geen bewijs voor de noodzaak om het behandelingsregime te wijzigen bij diabetespatiënten die een laaggedoseerde combinatie-OAC gebruiken (bevat < 0,05 mg ethinylestradiol). Diabetespatiënten dienen echter zorgvuldig gecontroleerd te worden, met name bij beginnend gebruik van het combinatie-OAC.

Er is melding gemaakt van verergering van endogene depressie, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa tijdens het gebruik van combinatie-OAC's.

Sporadisch kan zich melasma voordoen, met name bij vrouwen met melasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor melasma dienen blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling te vermijden zolang zij een combinatie-OAC gebruiken.

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

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, Lapse lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie die een lactosevrij dieet volgen, dienen rekening te houden met deze hoeveelheid.

Medisch onderzoek/controle

Voordat de vrouw begint met het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten of het gebruik ervan na een onderbreking hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen en een zwangerschap worden uitgesloten. Er moeten een bloeddrukmeting en een lichamelijk onderzoek worden verricht op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3, 'Contra-indicaties') en waarschuwingen (zie rubriek 4.4, 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Het is belangrijk om de aandacht van een vrouw te vestigen op de informatie over veneuze en arteriële trombose, inclusief het risico op <fantasienaam> in vergelijking met andere combinatie-OAC, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat te doen bij een vermoede trombose.

Ook moet de vrouw erop gewezen worden de bijsluiter zorgvuldig te lezen en zich te houden aan de gegeven adviezen. De frequentie en aard van de onderzoeken moeten berusten op gevestigde praktijkrichtlijnen en op de individuele patiënte worden afgestemd.

Vrouwen moeten erop gewezen worden dat orale anticonceptiva geen bescherming bieden tegen HIV-infectie (AIDS) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde werkzaamheid

De werkzaamheid van combinatie-OAC's kan verminderd zijn als de vrouw tabletten vergeet in te nemen, na braken of diarree of bij gelijktijdig gebruik van andere medicatie.

Verminderde cycluscontrole

Bij alle combinatie-OAC's kan zich onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloedingen) voordoen, met name tijdens de eerste gebruiksmaanden. Daarom is beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Bij meer dan 50% van de gebruiksters van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten werd tijdens de eerste 6 maanden van gebruik enig bloedverlies (spotting en/of doorbraakbloeding) gerapporteerd.

Als het onregelmatige bloedverlies aanhoudt of optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, moet rekening gehouden worden met een niet-hormonale oorzaak en zijn passende diagnostische maatregelen geïndiceerd om maligniteit of zwangerschap uit te sluiten. Curettage kan eveneens hieronder vallen.

Bij sommige vrouwen kan het voorkomen dat tijdens de tabletvrije periode de onttrekkingsbloeding uitblijft. Als de vrouw het combinatie-OAC ingenomen heeft volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2, 'Dosering en wijze van toediening', is het onwaarschijnlijk dat zij zwanger is. Als het combinatie-OAC echter niet volgens deze aanwijzingen is ingenomen voorafgaand aan de eerste uitgebleven onttrekkingsbloeding of als er twee onttrekkingsbloedingen uitblijven, dan moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van het combinatie-OAC wordt hervat.

4.5 Interacties 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.

Effecten van andere geneesmiddelen op Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die de microsomale enzymen induceren wat kan resulteren in een verhoogde klaring van geslachtshormonen en wat doorbraakbloedingen en/of zwangerschap tot gevolg kan hebben.

Beleid

Enzyminductie kan al worden waargenomen na een paar dagen van de behandeling. De maximale enzyminductie wordt in het algemeen binnen een paar weken gezien. Na het stoppen van de therapie kan de enzyminductie nog wel 4 weken aanhouden.

Kortdurende behandeling

Vrouwen onder behandeling met enzyminducerende geneesmiddelen moeten naast een combinatie-OAC tijdelijk een barrièremiddel gebruiken of een andere anticonceptiemethode kiezen. Het barrièremiddel moet tijdens de duur van de gelijktijdige geneesmiddelenbehandeling en nog 28 dagen na het stoppen van de behandeling gebruikt worden.

Als de geneesmiddelenbehandeling doorloopt tot na het einde van de werkzame tabletten in de strip van het combinatie-OAC, moeten de tabletvrije periode worden overgeslagen en moet direct met een volgende strip van het combinatie-OAC worden doorgeslagen.

Langdurige behandeling

Bij vrouwen die een langdurige behandeling met enzym-inducerende werkzame stoffen ondergaan, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale, anticonceptiemethode aangeraden.

De volgende interacties zijn bekend in de literatuur.

Verminderde absorptie: geneesmiddelen die de gastro-intestinale motiliteit verhogen, zoals metoclopramide, kunnen de absorptie van hormonen verminderen.

Stoffen die de klaring van combinatie-OAC's verhogen (verminderde werkzaamheid van combinatie-OAC's door enzyminductie), bijvoorbeeld:

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

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

Veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers, inclusief combinaties met HCV-remmers, kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend met combinatie-OAC's, de plasmaconcentraties van het oestrogeen of progestagenen verhogen of verlagen. In sommige gevallen kan het netto-effect van deze veranderingen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijfinformatie van hiv/HCV-medicijnen die gelijktijdig worden toegediend worden geraadpleegd om potentiële interacties vast te stellen en alle daarmee samenhangende aanbevelingen. In geval van twijfel dient een extra barrièrevormende anticonceptiemethode te worden gebruikt door vrouwen die een behandeling ondergaan met een proteaseremmer of nietnucleoside reverse-transcriptase remmers.

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

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is onbekend.

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van het oestrogeen, progestageen of van beide verhogen.

Er is aangetoond dat een etoricoxib dosering van 60-120 mg/dag de plasmaconcentratie van ethinylestradiol 1,4 tot 1,6 keer verhoogt bij gelijktijdig gebruik van een combinatie-OAC met 0,035 mg ethinylestradiol.

Effecten van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus op andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Daardoor kunnen plasma- en weefselconcentraties zowel stijgen (bijv. cyclosporine) of dalen (bijv. lamotrigine) wat leidt tot sub-therapeutische plasmaconcentraties van lamotrigine.

Klinische data suggereren dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt, wat leidt tot een zwakke (bijvoorbeeld theofylline) of matige (bijvoorbeeld tizanidine) toename in hun plasmaconcentratie.

Farmacodynamische 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 Focus 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 Focus kan 2 weken na afloop van de behandeling met deze middelen worden hervat.

Laboratoriumonderzoeken

Het gebruik van contraceptieve steroïden kan de uitslag van bepaalde laboratoriumonderzoeken beïnvloeden, waaronder biochemische lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctieparameters, plasmaconcentraties van (drager)eiwitten (bijv. corticosteroïdbindend globuline en lipiden-/lipoproteïne fracties) en parameters van de koolhydraatstofwisseling in het bloed, bloedstolling en fibrinolyse. Deze veranderingen blijven over het algemeen binnen de normaalwaarden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Als de vrouw zwanger wordt tijdens het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten, moet zij onmiddellijk stoppen met de inname.

Uitgebreide epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat er noch een toegenomen risico is op aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder een combinatie-OAC gebruikte in de periode voorafgaande aan de zwangerschap, noch een toegenomen risico op teratogene afwijkingen wanneer een combinatie-OAC werd gebruikt zonder dat de gebruikster wist dat zij zwanger was.

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

Borstvoeding

Orale anticonceptiva kunnen invloed hebben op de lactatie, aangezien deze de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan kunnen veranderen. Daarom moet het gebruik van combinatie-OAC's in de regel worden afgeraden totdat de moeder volledig met de borstvoeding is gestopt. Kleine hoeveelheden van de contraceptieve steroïden en/of metabolieten ervan kunnen in de moedermelk worden uitgescheiden. Deze hoeveelheden kunnen invloed hebben op de zuigeling.

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

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen met Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten zijn misselijkheid, abdominale pijn, gewichtstoename, hoofdpijn, depressieve stemming, stemmingsverandering, pijn in de borsten en gevoelige borsten. Deze treden op bij $\geq 1\%$ tot $<10\%$ van de gebruiksters.

Ernstige bijwerkingen zijn arteriële trombo-embolie en veneuze trombo-embolie.

Bijwerkingen die zijn gemeld bij gebruikers van combinatie-OAC, waaronder Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten, zijn*:

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Orgaansysteem	Frequentie van bijwerkingen			
	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
	(> 1/100 tot < 1/10)	(> 1/1000 en < 1/100)	(> 1/10.000 en < 1/1000)	
Oogaandoeningen			contactlensintolerantie	
Maagdarmslaandoeningen	misselijkheid, buikpijn	braken, diarree		
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheid	Verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem.
Onderzoeken	gewichtstoename		gewichtsverlies	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		vochtretentie		
Zenuwstelslaandoeningen	hoofdpijn	migraine		
Psychische stoornissen	depressieve stemming, stemmingsverandering	verminderd libido	toegenomen libido	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	gevoelige borsten, pijn in de borsten	borsthypertrofie	afscheiding uit de borsten, vaginale afscheiding	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, urticaria	erythema nodosum, erythema multiforme	
Vasculaire systeemaandoeningen			Arteriële trombo-embolie (ATE) Veneuze trombo-embolie (VTE)	

* De meest geschikte MedDRA-term (versie 12.0) om een bepaalde bijwerking te beschrijven wordt vermeld. Synoniemen of gerelateerde aandoeningen worden niet vermeld, maar er moet ook rekening mee worden gehouden.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en tromboembolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transient ischaemic attacks (TIA's), veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

Bijwerkingen met een zeer lage frequentie of waarvan de symptomen verlaat optreden, die worden gezien als gerelateerd aan de groep gecombineerde orale anticonceptiva, worden hieronder weergegeven (zie ook de rubrieken 4.3 en 4.4):

Tumoren

- De frequentie van de diagnose borstkanker is heel licht toegenomen bij gebruiksters van combinatie-OAC's. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40, is het aantal extra gevallen klein vergeleken met het levenslange risico van borstkanker. Een oorzakelijk verband met combinatie-OAC's is onbekend, zie rubriek 4.3 en 4.4.
- Levertumoren (goedaardig en kwaadaardig).

Andere aandoeningen

- Verhoogd risico op pancreatitis bij vrouwen met hypertriglyceridemie.
- Hypertensie.
- Optreden of verslechteren van aandoeningen waarvoor geen eenduidig verband is aangetoond met het gebruik van combinatie-OAC's: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematoses; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.
- Verstoringen van de leverfunctie.
- Veranderingen in glucosetolerantie of effect op perifere insulineresistentie.
- Ziekte van Crohn, ulceratieve colitis.
- Chloasma.

Interacties

Doorbraakbloedingen en/of zwangerschap kunnen het gevolg zijn van interacties met andere geneesmiddelen (enzyminductoren) en orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen van ernstige bijwerkingen als gevolg van een overdosis. Symptomen die kunnen worden veroorzaakt door een overdosis zijn misselijkheid, braken en, bij jonge meisjes, licht vaginaal bloedverlies. Bij meisjes kan zelfs vóór de menarche een onttrekkingsbloeding optreden als zij het geneesmiddel per ongeluk innemen. Er bestaan geen antidota; behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties

ATC-code: G03AA07

De anticonceptieve werking van combinatie-OAC's is gebaseerd op de interactie tussen diverse factoren. De belangrijkste van deze factoren zijn de remming van de ovulatie en veranderingen van het cervixslijm.

Er zijn klinische onderzoeken verricht bij 2498 vrouwen in de leeftijd van 18 tot 40 jaar. De pearl-index berekend op basis van deze onderzoeken was 0,69 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,30-1,36), gebaseerd op 15.026 behandelingscycli.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ethinylestradiol

Absorptie

Oraal toegediende ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Piekserumconcentraties van ongeveer 50 pg/ml worden binnen 1-2 uur na inname van een Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tablet bereikt. Tijdens de absorptie en first-pass-metabolisatie in de lever wordt ethinylestradiol uitgebreid gemetaboliseerd, wat resulteert in een gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 45% (interindividuele variatie ongeveer 20-65%).

Distributie

Ethinylestradiol bindt zich in hoge mate (ongeveer 98%), maar niet specifiek aan serumalbumine en induceert een stijging van de serumconcentraties van SHBG. Een schijnbaar verdelingsvolume van ethinylestradiol is 2,8-8,6 l/kg.

Biotransformatie

Ethinylestradiol ondergaat presystemische conjugatie zowel in de dunnedarmmucosa als in de lever. Ethinylestradiol wordt primair gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie, waarbij diverse gehydroxyeerde en gemethyleerde metabolieten gevormd worden. Deze zijn in de vorm van vrije metabolieten of als glucuronide- of sulfaatconjugaten in serum aanwezig. De metabole klaringssnelheid uit serum bedraagt 2,3-7 ml/min/kg.

In vitro is ethinylestradiol een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2 en een op het mechanisme gebaseerde remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

Eliminatie

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

Ethinylestradiol wordt niet in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten worden via de urine en de gal uitgescheiden in een verhouding van 4:6. De halfwaardetijd bedraagt ongeveer 1 dag.

Steady-state-omstandigheden

Bij continu gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tabletten neemt de serumconcentratie van ethinylestradiol met ongeveer een factor twee toe. Vanwege de variabele halfwaardetijd in de terminale fase van de serumklaring en dagelijkse toediening, worden steady-state-concentraties binnen ongeveer een week bereikt.

Levonorgestrel

Absorptie

Na orale toediening wordt levonorgestrel snel en volledig geabsorbeerd. Piekserumconcentraties van ongeveer 2,3 ng/ml worden ongeveer 1,3 uur na inname van een Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus tablet bereikt. De biologische beschikbaarheid is vrijwel 100%.

Distributie

Levonorgestrel bindt zich aan serumalbumine en sex hormone-binding globuline (SHBG). Slechts 1,1% van de totale serumconcentratie van het middel is aanwezig als vrij circulerende steroïden. Ongeveer 65% is specifiek gebonden aan SHBG en ongeveer 35% niet-specifiek aan albumine. De door ethinylestradiol geïnduceerde stijging van de SHBG-concentratie beïnvloedt de relatieve verdeling van levonorgestrel in verschillende eiwitfracties. Inductie van het bindingseiwit veroorzaakt een toename van de SHBG-gebonden fractie en een afname van de albuminegebonden fractie. Het schijnbare verdelingsvolume van levonorgestrel is 129 l na een eenmalige dosis.

Biotransformatie

Levonorgestrel (LNG) wordt uitgebreid gemetaboliseerd. De meest belangrijke metabole routes zijn de reductie van de Δ^4 -3-oxo-groep en hydroxylering op posities 2 α , 1 β en 16 β , gevolgd door conjugatie. Verder is CYP3A4 betrokken bij het oxidatieve metabolisme van LNG, maar *in vitro* data suggereren dat deze metabole route minder relevant is dan reductie en conjugatie. De metabole klaring van serum is ongeveer 1,0 ml/min/kg.

Eliminatie

De serumconcentraties van levonorgestrel dalen in twee fasen. De terminale fase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 25 uur. Levonorgestrel wordt niet in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten worden via de urine en de gal (feces) uitgescheiden in een verhouding van 1:1. De halfwaardetijd van de metabolietenexcretie bedraagt ongeveer 1 dag.

Steady-state

Bij continu gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Focus mg tabletten neemt de serumconcentratie van levonorgestrel met ongeveer een factor drie toe, waardoor steady-state-concentraties tijdens de tweede helft van de behandelingscyclus bereikt worden. De farmacokinetiek van levonorgestrel wordt beïnvloed door de SHBG-concentraties in serum, die gedurende het gebruik van oestradiol stijgen met een factor 1,5-1,6. Daarom zijn bij steady-state de klaringssnelheid uit serum en het verdelingsvolume enigszins verlaagd (0,7 ml/min/kg en ongeveer 100 l).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische onderzoeken (naar algemene toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit) hebben geen andere effecten aan het licht gebracht dan die verklaard kunnen worden op basis van het bekende hormoonprofiel van ethinylestradiol en levonorgestrel.

Er moet echter rekening worden gehouden met het feit dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen beïnvloeden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose
Povidon K-30 (E1201)

Magnesiumstearaat (E572)
Opadry II roze:
Polyvinylalcohol
Talk (E553b)
Titaniumdioxide (E171)
Polyethyleenglycol 3350
Rode aluminiumlak (E129)
Lecithine (E322)
IJzeroxide rood (E172)
Indigo aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.3 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.4 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van aluminium doordrukfolie en PVC/PVDC-folie.

Verkrijgbaar in dozen van 1, 3, 6 en 13 verpakkingen (blisters) met elk 21 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Westzijde 416
1506 GM Zaandam

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

RVG 102384

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2009

Datum van laatste hernieuwing: 31 december 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5: 13 oktober 2022