

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ethinylestradiol/Levonorgestrel 28 Theramex 0,02/0,10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Roze tabletten (werkzame tabletten):

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 89,38 mg lactose.

Witte tabletten (placebotabletten):

De tablet bevat geen werkzame bestanddelen.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 89,50 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De werkzame tabletten zijn roze en bolvormig.

De placebotabletten zijn wit en bolvormig.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Ethinylestradiol/Levonorgestrel 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 met Ethinylestradiol/Levonorgestrel zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 2

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toedienen: oraal gebruik

Dosering

Hoe worden Ethinylestradiol/Levonorgestrel tabletten gebruikt?

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 28 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. Elke volgende strip wordt gestart de dag na de laatste tablet van de vorige strip. Er treedt doorgaans een onttrekkingsbloeding op. Deze begint meestal binnen 2 tot 3 dagen nadat met de placebotabletten (niet-werkzame tabletten) begonnen is. Het kan voorkomen dat de onttrekkingsbloeding nog niet gestopt is voordat met de volgende strip gestart wordt.

Hoe te beginnen met Ethinylestradiol/Levonorgestrel 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 hormonaal combinatiepreparaat (combinatie-OAC, vaginale ring, transdermale pleister)
De vrouw moet bij voorkeur starten op de dag na de laatste werkzame hormoon bevattende tablet van het voorgaande combinatie-OAC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode of na de laatste placebotablet van het voorgaande hormonale anticonceptivum. Als een vaginale ring of transdermale pleister is gebruikt moet de vrouw een dag na verwijdering starten met Ethinylestradiol/Levonorgestrel Theramex, maar uiterlijk op de dag dat de volgende toediening gepland stond.
- 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 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.

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020

Bladzijde : 3

- 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.

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

De laatste 7 tabletten in de verpakking zijn placebotabletten. Als vergeten wordt om een van deze tabletten in te nemen, heeft dit geen gevolgen voor de werkzaamheid van Ethinylestradiol/Levonorgestrel. De vergeten tablet dient echter weggegooid te worden om te voorkomen dat de placeboperiode wordt verlengd.

In het geval dat werkzame tabletten (de eerste 21 tabletten in een blisterverpakking) worden vergeten, gelden de volgende aanbevelingen:

Ethinylestradiol/Levonorgestrel bevat een zeer lage dosis van beide hormonen. Dientengevolge is, als de pil 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. De inname van werkzame tabletten 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

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 4

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 placeboperiode 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 anticonceptie maatregelen 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 anticonceptiemiddel te gebruiken.

Week 3

Vanwege de naderende placeboperiode 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 anticonceptie maatregelen 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 te 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 zij de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip in, totdat alle werkzame tabletten opgebruikt zijn. De 7 tabletten van de laatste rij (placebotabletten) moeten worden weggegooid. Er moet direct worden doorgegaan met de volgende blisterverpakking. Er zal tot de laatste werkzame tabletten in de tweede verpakking waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding optreden, maar op dagen dat werkzame tabletten worden ingenomen kunnen zich spotting of doorbraakbloedingen voordoen.
2. Een andere mogelijkheid is om te stoppen met de inname van de werkzame tabletten uit de huidige verpakking. De vrouw moet dan gedurende 7 dagen de placebotabletten (de laatste 7

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 5

tabletten van de verpakking) innemen, inclusief de dagen waarop zij tabletten heeft vergeten, en vervolgens doorgaan met de volgende verpakking.

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

Advies in geval van gastro-intestinale klachten

In geval van ernstige maag-darmklachten 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, moet zo snel mogelijk een nieuwe tablet worden ingenomen. Als de vrouw haar gebruikelijke tabletinnameschema niet wil veranderen, moet zij de extra tabletten uit een andere verpakking nemen.

Hoe wordt de begintag van de onttrekkingsbloeding gewijzigd of een onttrekkingsbloeding uitgesteld

Om een onttrekkingsbloeding uit te stellen dient de vrouw onmiddellijk met een nieuwe verpakking te beginnen, zonder de placebotabletten uit de huidige verpakking te gebruiken. Onttrekkingsbloedingen kunnen naar wens uitgesteld worden, echter niet langer dan tot de laatste werkzame tabletten van de tweede strip. Tijdens deze periode kunnen doorbraakbloedingen of spotting optreden. Na de gebruikelijke placeboperiode van 7 dagen wordt de reguliere inname van Ethinylestradiol/Levonorgestrel tabletten hervat.

Als de vrouw de begintag van haar onttrekkingsbloeding wil verplaatsen naar een andere dag van de week, kan haar geadviseerd worden om de eerstvolgende placeboperiode van 7 dagen in te korten met het aantal gewenste dagen. Hoe korter de placeboperiode, 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).

Additionele informatie voor speciale patiëntengroepen

Kinderen en jongeren

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Theramex is alleen geïndiceerd na de eerste menstruatie.

Ouderen

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

Verminderde leverfunctie

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 6

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Theramex is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige leveraandoening (zie rubriek 4.3)

Verminderde nierfunctie

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Theramex is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Beschikbare gegevens geven niet aan dat de behandeling in deze patiëntengroep moet worden aangepast.

4.3 Contra-indicaties

Orale hormonale combinatiepreparaten (combinatie-OAC's) mogen niet gebruikt worden indien sprake is van een of meer van de onderstaande aandoeningen. Als één van deze aandoeningen zich tijdens het gebruik van een combinatie-OAC voor het eerst voordoet, dient het gebruik ervan direct gestaakt te worden.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - o Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
 - o 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
 - o Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
 - o 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)
 - o Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
 - o Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. *transient ischaemic attack* (TIA))
 - o Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardioline-antistoffen, lupusanticoagulans)
 - o Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
 - o 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 dislipoproteïnemie

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 maart 2020

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 7

- Bestaande of eerder doorgemaakte leveraandoening, zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van levertumoren (benigne of maligne)
- Bekende of vermoede geslachtshormoonafhankelijke maligniteiten (bijv. van de genitaliën of de borsten)
- Vaginale bloedingen waarvoor geen diagnose gesteld is
- Idiopathische amenorroe
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Ethinylestradiol/Levonorgestrel Theramex is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Ethinylestradiol/Levonorgestrel Theramex geschikt is.

In het geval van verergering of eerste optreden van één of meer van deze aandoeningen of risicofactoren dient de vrouw het advies te krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Theramex moet worden gestaakt.

Vaataandoeningen

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product waarvan bekend is dat het het laagste risico op VTE heeft, mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met gecombineerde hormonale anticonceptiva, 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.**

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 8

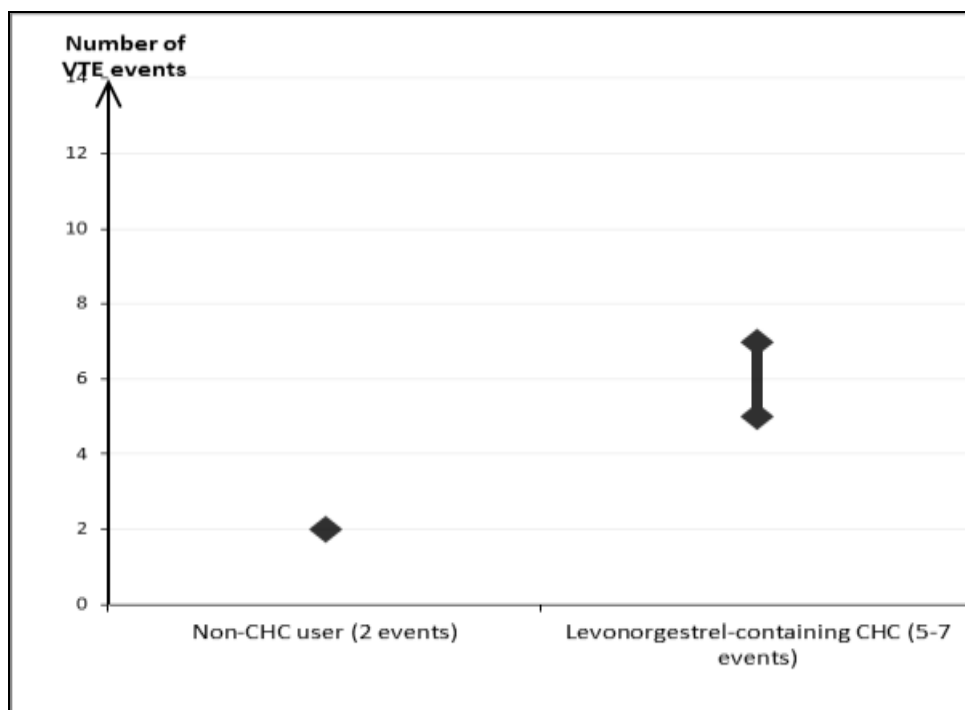
Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie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

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

Het aantal VTE's per jaar bij gecombineerde hormonale anticonceptiva met lage dosis 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's per jaar per 10000 vrouwen



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

Zeer zelden is bij gebruiksters van orale anticonceptiepillen melding gemaakt van trombose in andere bloedvaten, zoals 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 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 9

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Theramex is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een hoog 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

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 pleister/pil/ring 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 Theramex 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 "Zwangerschap en borstvoeding" zie rubriek 4.6).

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 10

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 [transiënte ischemische aanval], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

Risicofactoren voor ATE

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Ethinylestradiol/Levonorgestrel Theramex 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

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 11

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
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooraf belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 ^e 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, dislipoproteïnemie 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;

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 12

- 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 transiënte ischemische aanval (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 dient gestart te worden met een betrouwbare, alternatieve anticonceptiemethode vanwege de teratogeniteit van anticoagulantia (cumarinederivaten).

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 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 diagnoses van borstkanker bij huidige en recente gebruiksters van een combinatie-OAC klein in vergelijking tot het algehele risico van borstkanker.

Deze onderzoeken tonen geen bewijs wat betreft de oorzaak. Het geobserveerde patroon van verhoogd risico kan het gevolg zijn van een eerdere diagnose van borstkanker bij een gecombineerde-OAC gebruikster, de biologische werking van gecombineerde-OAC's of een combinatie van beiden. Gediagnosticeerde borstkanker bij gebruiksters bleek klinisch minder ontwikkeld dan gediagnosticeerde borstkanker bij vrouwen die deze middelen nooit gebruikten.

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

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 13

combinatie-OAC gebruiken sprake is van ernstige pijn in de bovenbuik, een vergrote lever of verschijnselen die wijzen op een intra-abdominale bloeding.

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. Er is geen systematisch verband vastgesteld tussen het gebruik van combinatie-OAC's en klinische hypertensie. 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 erythematodes; hemolytisch-uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; gehoorverlies in verband met otosclerose, depressieve stemmingen.

Bij vrouwen met erfelijk of verworven angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen mogelijk symptomen van angio-oedeem induceren 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. Diabetespatiënten dienen echter zorgvuldig gecontroleerd te worden, met name bij beginnend gebruik van het combinatie-OAC (0,05 mg ethinylestradiol).

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

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

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 14

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.

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.

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.

Verhoogde ALAT-waarden

Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met de geneesmiddelen ombitasvir/paritaprevir/ritovanir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Verhoogde ALAT-waarden zijn ook waargenomen bij HCV antivirale geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Medisch onderzoek/controle

Voordat de vrouw begint met het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel 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) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Theramex ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van 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 hormonale 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.

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 15

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 Theramex is een bloeding (spotting of doorbraakbloeding) tijdens de eerste 6 maanden voorgekomen.

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

Interacties

Interacties tussen combinatie-OAC's en andere geneesmiddelen kunnen de anticonceptieve werkzaamheid verminderen en/of tot doorbraakbloedingen leiden en/of tot het falen van de anticonceptie leiden.

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

Hepatisch metabolisme: er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die microsomale leverenzymen induceren, hetgeen leidt tot verhoogde klaring van geslachtshormonen. Tot deze geneesmiddelen behoren o.a. hydantoïnderivaten (bijv. fenytoïne), barbituraten, primidon, carbamazepine, rifampicine en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, ritonavir en griseofulvine. Kruidenpreparaten die sint-janskruid bevatten mogen niet gelijktijdig met Ethinylestradiol/Levonorgestrel tabletten gebruikt worden, aangezien hierdoor de anticonceptieve werkzaamheid verloren zou kunnen gaan. Er is melding gemaakt van doorbraakbloedingen en onbedoelde zwangerschappen. Het enzyminducerende effect kan nog 2 weken na staking van de behandeling met sint-janskruid aanhouden.

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 16

Ook HIV-protease (zoals ritonavir) en non-nucleoside reverse transcriptase remmers (zoals nevirapine) en combinaties, zorgen mogelijk voor een verhoogd levermetabolisme.

Vrouwen onder behandeling met een van deze geneesmiddelen zouden naast het combinatie-OAC tijdelijk ook een barrièremethode of andere anticonceptiemethode moeten toepassen. Bij gebruik van leverenzyminducerende geneesmiddelen dient een barrièremethode toegepast te worden tijdens de gehele behandelperiode en gedurende 28 dagen daarna. Als de behandeling bij de laatste tablet in de verpakking van het combinatie-OAC nog niet afgerond is, moet de vrouw direct doorgaan met een nieuwe verpakking zonder de gebruikelijke tabletvrije periode in te lassen.

Troleandomycine kan het risico op intrahepatische cholestase verhogen tijdens het gelijktijdig gebruik met combinatie-OAC's.

Orale anticonceptiva kunnen de metabolisering van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Er zijn verhoogde plasmaconcentraties van cyclosporine gemeld bij gelijktijdige toediening met combinatie-OAC's. Er is aangetoond dat combinatie-OAC's de metabolisering van lamotrigine induceren, wat leidt tot subtherapeutische plasmaconcentraties van lamotrigine.

Farmacodynamische interacties

Bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir met of zonder ribavirine, glecaprevir/pibrentasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten, kan het risico op verhoogde ALAT-waarden toenemen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Daarom moeten gebruiksters van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Theramex 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 Theramex kan 2 weken na afloop van de behandeling met deze middelen worden hervat.

Opmerking: Raadpleeg voor mogelijke interacties de voorschrijfinformatie van gelijktijdig voorgeschreven geneesmiddelen.

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 normale laboratoriumwaarden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 17

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

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

Uit de meeste epidemiologische onderzoeken is echter gebleken dat er noch een verhoogd risico bestaat van aangeboren afwijkingen bij kinderen van moeders die voor de zwangerschap orale anticonceptiva gebruikten, noch dat de onbedoelde inname van anticonceptiva tijdens de vroege zwangerschap teratogene effecten heeft.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Theramex 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 heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerking bij gebruiksters van Ethinylestradiol/Levonorgestrel is misselijkheid, buikpijn, gewichtstoename, hoofdpijn, depressieve stemming, stemmingsveranderingen, pijnlijke borsten, gevoelige borsten. Deze komen voor bij $\geq 1\%$ en $< 10\%$ van de gebruikers.

Tabel met bijwerkingen:

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Andere bijwerkingen die zijn gemeld bij gebruiksters van combinatie-OAC's, waaronder Ethinylestradiol/Levonorgestrel, zijn:

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 18

Orgaansysteem	Frequentie van bijwerkingen		
	Vaak	Soms	Zelden
	(> 1/100)	(> 1/1000 en < 1/100)	(> 1/10.000 en < 1/1000)
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		vochtretentie	
Psychische stoornissen	depressieve stemming, stemmingsverandering	verminderd libido	toegenomen libido
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	migraine	
Oogaandoeningen			contactlensintolerantie
Bloedvataandoeningen			arteriële tromboembolieën (ATE), veneuze tromboembolieën (VTE)
Maagdarmstelselaandoeningen	misselijkheid, buikpijn	braken, diarree	
Huid- en onderhuidaandoeningen	huiduitslag	urticaria	erythema nodosum, erythema multiforme
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	gevoelige borsten, pijn in de borsten	vergroete borsten	afscheiding uit de borsten, vaginale afscheiding
Onderzoeken	gewichtstoename		gewichtsverlies

* De meest geschikte MedDRA term (versie 12.0) om een bepaalde bijwerking te beschrijven is gebruikt. Synoniemen of gerelateerde aandoeningen staan niet in de lijst met bijwerkingen, maar moeten wel als dusdanig beschouwd worden.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

Bijwerkingen met een lage frequentie of die later tot uiting komen maar wel gerelateerd zijn aan het gebruik van gecombineerde orale hormonale anticonceptiva staan hieronder (zie ook rubriek 4.3 en 4.4):

Tumoren

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 19

- de frequentie van gediagnosticeerde borstkanker is licht verhoogd bij gebruiksters van orale anticonceptiva. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het extra aantal klein in vergelijking tot het algehele risico van borstkanker. Oorzakelijkheid met OAC's is niet bekend. Zie voor meer informatie rubriek 4.3 en 4.4.
- levertumoren (goedaardig en kwaadaardig)

Andere aandoeningen:

- verhoogd risico op pancreatitis bij vrouwen met hypertriglyceridemie.
- hypertensie
- voorkomen of verslechtering van aandoeningen waarbij de link met gecombineerd-OAC gebruik niet is vastgesteld: geelzucht en/of pruritus gerelateerd met cholestase, galsteenvorming, porfyrie, systemische lupus erythematoses, hemolytisch-uremisch syndroom, chorea van Sydenham, herpes gestationis, otosclerotisch gerelateerd gehoorverlies.
- bij vrouwen met erfelijk of verworven angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen mogelijk symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren
- verstoring van de leverfunctie
- verandering in verdraagzaamheid van glucose of invloed op perifere insuline weerstand
- ziekte van Crohn, colitis ulcerosa
- chloasma.

Interacties

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

Lectine (uit soja) (E322) kan in zeer zeldzame gevallen een allergische reactie veroorzaken.

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. Er bestaan geen antidota; behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 20

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties

ATC-code: G03AA07

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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 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 wordt volledig gemetaboliseerd via de gebruikelijke routes van het steroïdmetabolisme. De metabole klaringssnelheid uit serum bedraagt 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.

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 21

Steady-state

Bij continu gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel 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).

Ethinylestradiol

Absorptie

Oraal toegediende ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Pieks serumconcentraties van ongeveer 50 pg/ml worden binnen 1-2 uur na inname van een Ethinylestradiol/Levonorgestrel 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 dunne darmmucosa als in de lever. Ethinylestradiol wordt primair gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie, waarbij diverse gehydroxyleerde 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.

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 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.

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020
Bladzijde : 22

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

Werkzame tabletten (roze tabletten):

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)

Placebotabletten (witte tabletten):

Lactose
Povidon K-30 (E1201)
Magnesiumstearaat (E572)
Opadry II wit:
Polyvinylalcohol
Talk (E553b)
Titaniumdioxide (E171)
Polyethyleenglycol 3350

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020

Bladzijde : 23

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van aluminium doordrukfolie en PVC/PVDC-folie.

Verkrijgbaar in dozen van 1, 3 en 6 verpakkingen (blisters) met elk 28 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

RVG 102386, filmomhulde tabletten 0,02/0,10 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 maart 2011

**ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL 28 THERAMEX 0,02/0,10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 maart 2020

Bladzijde : 24

Datum van laatste hernieuwing: 31 december 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 4.8: 10 maart 2020

0320.11v.AV