

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Xiromed 0,03/0,15 mg, omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,15 milligram levonorgestrel en 0,03 milligram ethinylestradiol.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke omhulde tablet bevat 58,170 mg lactosemonohydraat en 12,030 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.

Witte, ronde, dubbelbolle, suikeromhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oraal anticonceptivum.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Hoe wordt Ethinylestradiol/Levonorgestrel Xiromed gebruikt

Gedurende 21 opeenvolgende dagen wordt één tablet per dag ingenomen. Steeds wordt na een tabletvrije periode van 7 dagen, waarin gewoonlijk een onttrekkingsbloeding optreedt, met een volgende verpakking begonnen.

De bloeding begint gewoonlijk binnen 2 tot 3 dagen nadat de laatste tablet is ingenomen en is mogelijk nog niet afgelopen voordat met de volgende blisterverpakking wordt begonnen.

Met het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Xiromed-tabletten beginnen

- Indien voorafgaand aan het gebruik van dit geneesmiddel in de maand daarvoor geen ander hormonaal anticonceptiemiddel is gebruikt, wordt op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw (dat wil zeggen op de eerste dag van haar menstruatie) begonnen met het innemen van de tabletten. Het is mogelijk op dag 2-5 te beginnen, maar in dat geval wordt geadviseerd om gedurende de eerste 7 dagen van de eerste cyclus gelijktijdig een barrièremethode te gebruiken.

- Overstappen van een ander hormonaal combinatie-anticonceptivum (OAC, vaginale ring of transdermale pleister)
Met het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Xiromed-tabletten wordt bij voorkeur gestart op de dag nadat de laatste werkzame tablet van de vorige OAC is gebruikt (of op de dag na het verwijderen van de ring of de pleister), maar op zijn laatst op de dag na de normale tabletvrije (ringvrije, pleistervrije) periode of op de dag na het laatste placebotablet van het vorige hormonale anticonceptiemiddel.
- Overstappen van een anticonceptiemethode met alleen progestageen (orale pil, prikpil, implantaat) of een IUD (spiraaltje)
De vrouw kan vanaf de minipil op elke dag zonder onderbreking overstappen op Ethinylestradiol/Levonorgestrel Xiromed-tabletten (vanaf een implantaat of een IUD op de dag waarop het wordt verwijderd, vanaf een ander injecteerbaar middel op het moment dat de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar in al deze gevallen moet worden geadviseerd om daarnaast gedurende de eerste 7 dagen waarin de tabletten worden ingenomen ook een barrièremethode te gebruiken.
- Na een abortus in het eerste trimester.
Met de tabletten kan onmiddellijk worden gestart. In dat geval zijn er geen andere anticonceptiemiddelen noodzakelijk.
- Na een bevalling of een abortus in het tweede trimester.
Zie voor borstvoeding rubriek 4.6 Zwangerschap en borstvoeding.
Met het gebruik van de tabletten wordt 21 tot 28 dagen na de bevalling of na de abortus in het tweede trimester gestart. Als later wordt gestart, moet gedurende de eerste 7 dagen waarop de tabletten worden ingenomen ook een barrièremethode worden gebruikt. Wanneer echter al geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat de vrouw feitelijk begint met het gebruik van het OAC of moet de vrouw op haar eerstvolgende menstruatie wachten.

Overgeslagen tabletten

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Xiromed bevat van beide hormonen een zeer lage dosis en als gevolg hiervan is, als een pil wordt overgeslagen, de marge voor de werkzaamheid klein. Als de vrouw **minder dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet is de bescherming tegen zwangerschap niet verminderd. De vrouw moet de tablet vervolgens innemen zodra ze hieraan denkt en de volgende tabletten kunnen weer op het normale tijdstip worden ingenomen.

Als de vrouw **meer dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet kan de bescherming tegen zwangerschap verminderd zijn. In die gevallen waarin tabletten zijn overgeslagen, gelden de twee volgende basisregels:

1. Het innemen van de tabletten mag nooit langer dan 7 dagen worden onderbroken.
2. Voor afdoende onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as is het noodzakelijk de tabletten gedurende 7 dagen ononderbroken in te nemen.

Daarom kan in de dagelijkse praktijk het volgende advies worden gegeven:

Week 1

De vrouw moet het laatste overgeslagen tablet innemen zodra ze hieraan denkt, ook als dit betekent dat ze 2 tabletten tegelijk moet innemen. Daarna kan ze de volgende tabletten weer op

het normale tijdstip innemen. Gedurende de daaropvolgende 7 dagen moet bovendien gelijktijdig een barrièremethode, bv. een condoom, worden gebruikt. Wanneer de vrouw gedurende de 7 dagen voorgaand aan het overslaan van de tablet geslachtsgemeenschap heeft gehad moet met een mogelijke zwangerschap rekening worden gehouden. Naarmate meer tabletten zijn overgeslagen en naarmate dit dichter bij de gebruikelijke tabletvrije periode heeft plaatsgevonden, des te groter is het risico van zwangerschap.

Week 2

De vrouw moet het laatste overgeslagen tablet innemen zodra ze hieraan denkt, ook als dit betekent dat ze 2 tabletten tegelijk moet innemen. Daarna kan ze de volgende tabletten weer op het normale tijdstip innemen. Als de vrouw de tabletten gedurende de 7 dagen vóór de overgeslagen tablet op de juiste wijze heeft ingenomen, is het niet noodzakelijk extra anticonceptiemaatregelen te nemen. Als de vrouw de tabletten niet op de juiste wijze heeft ingenomen of als ze meer dan één tablet heeft overgeslagen, dan moet haar worden geadviseerd om gedurende de volgende 7 dagen extra anticonceptiemaatregelen te nemen.

Week 3

Door de naderende tabletvrije periode van 7 dagen dreigt het risico van verminderde betrouwbaarheid van het anticonceptiemiddel. Vermindering van de bescherming tegen conceptie kan echter worden voorkomen door het aanpassen van de dosering. Als het volgende advies wordt opgevolgd is het niet nodig om extra anticonceptiemaatregelen te nemen, mits alle tabletten gedurende de 7 dagen voorafgaand aan het eerste overgeslagen tablet op de juiste wijze zijn ingenomen. Is dit niet het geval, dan moet de vrouw de eerste van deze twee opties opvolgen en ook gedurende de volgende 7 dagen extra anticonceptiemaatregelen nemen.

1. De vrouw moet het laatste gemiste tablet innemen zodra ze hieraan denkt, ook al betekent dit dat ze 2 tabletten tegelijk moet innemen. Daarna neemt ze de volgende tabletten weer op het gebruikelijke tijdstip in. Zodra de huidige verpakking is gebruikt, moet meteen met de volgende verpakking worden begonnen, en dat houdt in dat er geen tabletvrije periode is. Waarschijnlijk treedt er pas aan het einde van de tweede verpakking een onttrekkingsbloeding op, maar de vrouw kan last krijgen van spotting of een doorbraakbloeding op dagen waarop wel een tablet wordt ingenomen.
2. Het is ook mogelijk te stoppen met het innemen van de tabletten uit de huidige verpakking. De vrouw moet dan een tabletvrije periode van 7 dagen in acht nemen, inclusief de dagen van de overgeslagen tabletten, en daarna verdergaan met de volgende verpakking.

Wanneer de vrouw verscheidene tabletten heeft overgeslagen en er tijdens de eerste normale tabletvrije periode geen onttrekkingsbloeding optreedt, dan moet de mogelijkheid van een zwangerschap worden overwogen.

Advies in geval van maag-darmstoornissen

Bij ernstige maag-darmklachten kan de absorptie van de werkzame bestanddelen onvolledig zijn en moeten extra anticonceptiemaatregelen worden genomen.

Bij braken en/of diarree binnen 3 tot 4 uur na het innemen van de tablet moet de vrouw het advies dat voor overgeslagen tabletten is gegeven opvolgen. Wanneer de vrouw haar normale tabletschema niet wil veranderen, moet ze de extra tabletten uit een andere verpakking halen.

Veranderen van de startdag van een menstruatie of het uitstellen van een menstruatie

Om een menstruatie uit te stellen moet de vrouw onmiddellijk, zonder onderbreking, met een nieuwe verpakking beginnen nadat de huidige verpakking is verbruikt. Een menstruatie kan net zo lang worden uitgesteld als wenselijk is, maar niet tot later dan het einde van de tweede verpakking. Gedurende deze tijd kan er een doorbraakbloeding of spotting optreden. Het regelmatig innemen van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Xiromed-tabletten wordt vervolgens na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen hervat.

Als een vrouw haar startdag of haar menstruatie wil verschuiven naar een andere dag van de week kan men haar adviseren de tabletvrije periode met het gewenste aantal dagen in te korten. Hoe korter de tussenperiode, des te groter is het risico dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt en dat de vrouw last zal hebben van een doorbraakbloeding en spotting tijdens de tweede verpakking (net als het geval is bij het uitstellen van een menstruatie).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, eventueel met wat vloeistof, in de volgorde die op de strip staat aangegeven.

Speciale populaties

Kinderen en adolescenten

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Xiromed is alleen geïndiceerd na de menarche.

Oudere patiënten

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

Patiënten met leverfunctiestoornis

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Xiromed is gecontra-indiceert bij vrouwen met ernstige leveraandoeningen (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierfunctiestoornis

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

4.3 Contra-indicaties

Bij aanwezigheid van een van onderstaande aandoeningen mogen geen gecombineerde hormonale anticonceptiva (combined hormonal contraceptives, CHC) worden gebruikt. Indien een van deze aandoeningen optreedt tijdens het eerste gebruik van een CHC moet onmiddellijk met het gebruik van het product worden gestopt.

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- 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 (anticardiolipine-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 leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Pancreatitis of een dergelijke aandoening in de voorgeschiedenis, indien samenhangend met ernstige hypertriglyceridemie
- Manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren (benigne of maligne)
- Aanwezigheid van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de borsten), of een vermoeden daarvan
- Vaginale bloedingen waarvan de diagnose niet is gesteld

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Xiromed is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 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 Xiromed 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 Xiromed moet worden gestaakt.

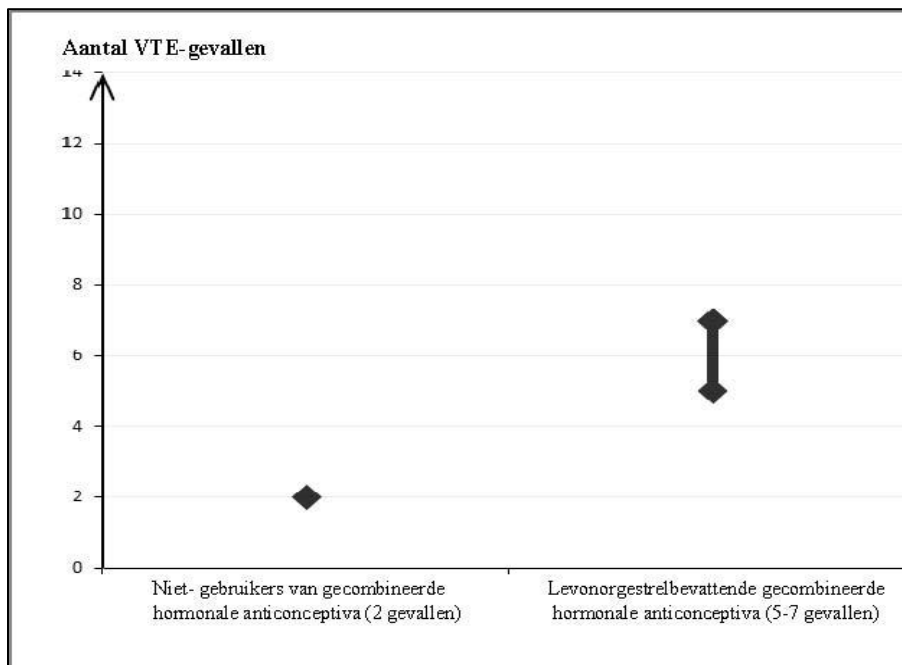
Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

- Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico van veneuze tromboembolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **De beslissing om Ethinylestradiol/Levonorgestrel Xiromed 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 Xiromed , 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.
- 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.

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

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 Xiromed 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 (waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig), 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 Xiromed 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).

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 van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Ethinylestradiol/Levonorgestrel Xiromed 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
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. 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*

In sommige epidemiologische onderzoeken is een verhoogd risico van cervixkanker gemeld bij vrouwen met langdurige OAC-gebruik (> 5 jaar), maar het blijft onduidelijk in welke mate deze bevinding kan worden toegeschreven aan de versturende effecten van seksueel gedrag en van andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).

Uit een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken blijkt dat bij vrouwen die momenteel een OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico (RR=1,24) bestaat op de diagnose borstkanker. Dit extra risico verdwijnt geleidelijk gedurende de 10 jaar na het stoppen met het gebruik van een OAC. Omdat borstkanker bij vrouwen jonger dan 40 jaar slechts zelden voorkomt is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij huidige en recente OAC-gebruikers klein in verhouding tot het totale risico van borstkanker. Deze onderzoeken bieden geen bewijs voor een causale relatie. Het waargenomen patroon van een verhoogd risico kan het gevolg zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij OAC-gebruiksters, van de biologische effecten van OAC's of van een combinatie van beide. De borstcarcinomen die bij ooitgebruikers worden gediagnosticeerd lijken klinisch minder gevorderd te zijn dan de carcinomen die bij nooitgebruikers worden gediagnosticeerd.

Met het gebruik van OACs met een hogere dosis (50 microgram ethinylestradiol) neemt het risico op endometrium- en eierstokkanker af. Of dit ook van toepassing is op OACs met een lagere dosis moet nog worden vastgesteld.

In zeldzame gevallen zijn bij OAC-gebruikers benigne levertumoren gemeld en in nog zeldzamere gevallen maligne levertumoren. In op zichzelf staande gevallen hebben deze tumoren tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen geleid. Indien bij een vrouw die een OAC gebruikt ernstige hoge buikpijn ontstaat, een leververgroting wordt waargenomen of wanneer er aanwijzingen zijn voor een intra-abdominale bloeding, dan moet bij de differentiaaldiagnose de aanwezigheid van een levertumor worden overwogen.

- *Andere aandoeningen*

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of wanneer dit in de familiegeschiedenis voorkomt, kan bij het gebruik van OAC's het risico van pancreatitis verhoogd zijn.

Hoewel bij veel vrouwen die OAC's gebruiken lichte verhogingen van de bloeddruk zijn gemeld, zijn klinisch relevante verhogingen van de bloeddruk zeldzaam. Slechts in deze zeldzame gevallen is een onmiddellijk staken van het gebruik van het OAC gerechtvaardigd. Een systematische relatie

tussen het gebruik van een OAC en klinische hypertensie is niet vastgesteld. Wanneer tijdens het gebruik van een OAC bij reeds bestaande hypertensie, continu verhoogde bloeddrukwaarden of een significante stijging van de bloeddruk niet adequaat wordt gereageerd op behandeling met antihypertensiva moet het OAC worden onthouden. Daar waar dit als juist wordt beschouwd, kan het gebruik van een OAC worden hervat zodra met antihypertensieve behandeling weer normotensieve waarden zijn bereikt.

Van de volgende aandoeningen is gemeld dat deze in geval van zwangerschap of door OAC-gebruik op kunnen treden of kunnen verslechteren, maar de bewijzen voor een verband met het OAC-gebruik zijn niet overtuigend:

- aan geelzucht en/of pruritus gerelateerde cholestase; galsteenvorming; porfyrie, systemische lupus erythematosus; hemolytisch uremisch syndroom; sydenham-chorea
- herpes gestationis
- aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies
- depressieve stemming.

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

Door acute of chronische stoornissen van de leverfunctie kan het stoppen met OAC-gebruik noodzakelijk zijn totdat de leverfunctiewaarden weer binnen het normale bereik liggen. Recidief van cholestatische geelzucht en/of cholestasegerelateerde pruritus wat eerder tijdens de zwangerschap of tijdens eerder gebruik van geslachtshormonen optrad, maakt het staken van het OAC-gebruik noodzakelijk.

Hoewel OAC's een licht effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie is er over het algemeen geen reden om het therapeutisch regime bij diabetici die een OAC met een lage dosis gebruiken (minder dan 0,05 mg ethinylestradiol) aan te passen. Vrouwen met diabetes moeten echter zorgvuldig worden gecontroleerd, met name in het vroege stadium van het OAC-gebruik.

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.

Verergering van de endogene depressie, epilepsie, de ziekte van Crohn en/of een ulceratieve colitis is gemeld tijdens OAC-gebruik.

In sommige gevallen kan chloasma optreden, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een aanleg voor chloasma moeten blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling tijdens het gebruik van een OAC vermijden.

Verminderde werkzaamheid

De werkzaamheid van OAC's kan worden gereduceerd in geval van overgeslagen tabletten, braken of ernstige diarree of gelijktijdige medicatie.

Verminderde cycluscontrole

Bij gebruik van alle OAC's kan een onregelmatige bloeding (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste paar maanden. Daarom is beoordeling van eventuele onregelmatige bloedingen alleen zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli. Wanneer de onregelmatige bloedingen aanhouden of optreden na eerdere regelmatige cycli, dient men te denken aan niet-hormonale oorzaken en zijn adequate, diagnostische maatregelen geïndiceerd om maligniteit of zwangerschap uit te sluiten. Dit kan ook een curettage inhouden.

Bij sommige vrouwen treedt er tijdens de tabletvrije periode geen onttrekkingsbloeding op. Wanneer het OAC volgens de instructies beschreven in rubriek 4.2 is ingenomen, dan is het niet waarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Wanneer het OAC echter vóór de eerste gemiste onttrekkingsbloeding niet volgens de instructies is ingenomen, of wanneer twee onttrekkingsbloedingen niet zijn opgetreden, moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat wordt doorgegaan met het innemen van het OAC.

Hulpstoffen

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

Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Medisch onderzoek en controle

Voordat met Ethinylestradiol/Levonorgestrel Xiromed wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familie-anamnese) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (rubriek 4.3) en waarschuwingen (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 Xiromed, 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.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

Vrouwen dienen erop te worden gewezen dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

NB: Voor het vaststellen van mogelijke interacties moet de voorschrijfinformatie van andere geneesmiddelen worden geraadpleegd.

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

Effecten van andere geneesmiddelen op Ethinylestradiol/Levonorgestrel Xiromed

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.

Verminderde absorptie: geneesmiddelen die de maag-darmpmotiliteit bevorderen, zoals metoclopramide, kunnen de hormoonabsorptie verminderen.

Beleid bij interactie

Enzyminductie kan al worden geobserveerd 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 deze 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 gelijktijdige geneesmiddeltoediening verder reikt dan het einde van de strip, moet de vrouw meteen doorgaan met de volgende strip, zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

Langdurige behandeling

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

De volgende interacties zijn bekend in de literatuur.

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

Barbituraten, bosentan, fenytoïne, primidon, carbamazepine, rifampicine, en hiv-medicatie ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine 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 voorschrijvende informatie van hiv/HCV-geneesmiddelen 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 niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers.

Stoffen die de klaring van 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 etoricoxibdosering van 60-120 mg/dag de plasmaconcentratie van ethinylestradiol 1,4 tot 1,6 keer verhoogt bij gelijktijdig gebruik van een OAC's met 0,035 mg ethinylestradiol.

Effecten van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Xiromed op andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva kunnen het metabolisme van bepaalde andere geneesmiddelen beïnvloeden. Daardoor kunnen plasma- en weefselconcentraties zowel stijgen (bijv. ciclosporine) als dalen (bijv. 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.

Laboratoriumonderzoeken

Het gebruik van anticonceptiesteroïden kan van invloed zijn op de resultaten van bepaalde laboratoriumtests, inclusief biochemische parameters voor de lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie; plasmaspiegels voor (transport-)eiwitten (bv. corticosteroidenbindende globuline en lipide/lipoproteïnefracties), parameters voor koolhydraatmetabolisme en parameters voor bloedstolling en fibrinolyse. De veranderingen blijven over het algemeen binnen het normale laboratoriumreferentiebereik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Xiromed is tijdens zwangerschap niet geïndiceerd.

Als de vrouw zwanger wordt terwijl ze Ethinylestradiol/Levonorgestrel Xiromed-tabletten gebruikt, moet verdere inname onmiddellijk worden gestaakt.

De meeste epidemiologische onderzoeken lieten echter geen verhoogd risico voor geboortedefecten zien bij kinderen die werden geboren bij vrouwen die voorafgaand aan de zwangerschap anticonceptiva gebruikten, noch werd een teratogeen effect waargenomen wanneer per ongeluk in het begin van de zwangerschap anticonceptiva werden gebruikt.

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

Borstvoeding

Kleine hoeveelheden anticonceptiesteroïden en/of hun metabolieten kunnen met de borstvoeding worden uitgescheiden. Deze hoeveelheden kunnen de zuigeling beïnvloeden.

Anticonceptiepillen kunnen de lactatie beïnvloeden, daar ze de hoeveelheid borstvoeding kunnen verminderen en de samenstelling ervan kunnen veranderen. Daarom wordt het gebruik van orale combinatieanticonceptiva over het algemeen niet aanbevolen voordat de moeder volledig is gestopt met het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Xiromed is geïndiceerd voor de preventie van de zwangerschap. Voor informatie over de terugkeer naar de vruchtbaarheid, zie rubriek 5.1.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende gerapporteerde bijwerking van OAC die ethinylestradiol/levonorgestrel bevatten 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 weergegeven in tabelvorm

Andere bijwerkingen die zijn gemeld bij gebruiksters van orale hormonale combinatieanticonceptiva die ethinylestradiol/levonorgestrel bevatten inclusief Ethinylestradiol/Levonorgestrel Xiromed:

Orgaansysteemklasse	Frequentie van bijwerkingen			
	Vaak (>1/100 tot <1/10)	Soms (>1/1000 tot <1/100)	Zelden (≥ 1/10,000 tot < 1/1000)	Onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare data)
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid	Verergering van symptomen van erfelijke of verworven angio-oedeem
Psychische stoornissen	Depressieve stemming, Stemningswijziging	Lager libido	Hoger libido	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine		
Oogaandoeningen			Contactlensintolerantie	
Vasculaire aandoeningen			Arteriële tromboembolie (ATE), Veneuze tromboembolie (VTE)	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, Buikpijn	Braken, Diarree		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag, Urticaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Gevoelige borsten, Pijnlijke borsten	Grotere borsten	Borstafscheiding, Vaginale afscheiding	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Vochtretentie		
Onderzoeken	Gewichtstoename		Gewichtsverlies	

* De meest geschikte MedDRA-term (versie 7.0) voor het beschrijven van een bepaalde bijwerking is vermeld. Synoniemen of met de bijwerking samenhangende aandoeningen zijn niet vermeld, maar hiermee moet wel rekening 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.
- Levertumoren (goedaardig en kwaadaardig).

Andere aandoeningen

- Verhoogd risico op pancreatitis bij vrouwen met hypertriglyceridemie
- Veneuze trombo-embolische aandoeningen;
- Arteriële trombo-embolische aandoeningen;
- Hypertensie;
- Optreden van of verergering van aandoeningen die samenhangen met OAC-gebruik is niet overtuigend: porfyrie, systemische lupus erythematosus, herpes gestationis, sydenham-chorea, hemolytisch uremisch syndroom, geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; vorming van galstenen, aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.
- De ziekte van Crohn of colitis ulcerosa
- Bij vrouwen met erfelijk of verworven angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen mogelijk symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren.
- Verstoringen van de leverfunctie
- Veranderingen in glucosetolerantie of effect op perifere insulineresistentie
- Chloasma

Interacties

Doorbraakbloedingen en/of falen van de anticonceptie kunnen ontstaan door interactie van andere geneesmiddelen (enzyminducerende middelen) met 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 gedaan van ernstige schadelijke effecten als gevolg van overdosering. Symptomen die kunnen worden veroorzaakt door een overdosis zijn misselijkheid, braken en bij jonge meisjes een lichte vaginale bloeding. Er is geen antidotum en de behandeling is symptomatisch.

5: FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hormonale anticonceptiva voor systemisch gebruik, progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties, ATC-code: G03AA07

De anticonceptieve werking van OAC's is gebaseerd op de interactie van verscheidene factoren. De belangrijkste van deze factoren zijn het remmen van de ovulatie en veranderingen in het baarmoederslijmvlies.

Totale Pearl Index (methode fout + gebruiker fout): 0,59 (bovengrens tweezijdige 95% - betrouwbaarheidslimiet: 0,85).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- Levonorgestrel (150 microgram)

Absorptie

Oraal toegediende levonorgestrel wordt snel en volledig geabsorbeerd. De maximale serumconcentraties van ongeveer 3 ng/ml worden 1 uur na inname van een ethinylestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg tablet bereikt. De biologische beschikbaarheid bedraagt bijna 100%. De totale plasmaconcentraties zijn sterk afhankelijk van de SHBG concentraties.

Verdeling

Levonorgestrel wordt aan serumalbumine en aan geslachtshormoonbindend globuline (SHBG) gebonden. Slechts ongeveer 1,1% van de totale geneesmiddelconcentratie in serum is als vrij steroïd aanwezig en ongeveer 65% wordt specifiek gebonden aan SHBG en ongeveer 35% wordt niet-specifiek aan albumine gebonden. De door ethinylestradiol geïnduceerde stijging van de SHBG-concentratie beïnvloedt de relatieve verdeling van levonorgestrel in verschillende eiwitfracties. Inductie van het bindingseiwit veroorzaakt een stijging van de SHBG-gebonden fractie en een daling van de aan albumine gebonden fractie. Het schijnbare verdelingsvolume van levonorgestrel is ongeveer 129 l na een enkele dosis.

Ongeveer 0,1% van de maternale dosis kan via de moedermelk worden doorgegeven aan een baby.

Biotransformatie

Levonorgestrel wordt via de bekende metaboliseroutes van steroïden volledig gemetaboliseerd. 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 klaringssnelheid uit serum is ongeveer 1,3-1,6 ml/min/kg.

Uitscheiding

De levonorgestrelwaarden in serum dalen in twee fasen. De terminale halfwaardetijd wordt gekenmerkt door een lange halfwaardetijd van ongeveer 20 uur. Levonorgestrel wordt niet in ongewijzigde vorm uitgescheiden. De metabolieten ervan worden in urine en in gal uitgescheiden, met een urine/fecesratio van ongeveer 1:1. De halfwaardetijd van uitscheiding van de metabolieten is ongeveer 1 dag.

Steady state

Tijdens het continue gebruik van ethinylestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg stijgen de levonorgestrelwaarden in serum met ongeveer een factor vier, waarbij steady-state-condities worden bereikt tijdens de tweede helft van de behandelcyclus. De farmacokinetiek van levonorgestrel wordt beïnvloed door de SHBG-waarden in serum, die stijgen tijdens het gebruik van oestradiol. Daarom is het klaringspercentage uit serum enigszins gereduceerd bij steady state.

- Ethinylestradiol (30 microgram)

Absorptie

Oraal toegediende ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. De maximale serumconcentraties van ongeveer 100 pg/ml worden binnen 1-1,5 uur na inname van ethinylestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg bereikt. Tijdens absorptie en first-pass-levermetabolisme wordt ethinylestradiol uitgebreid gemetaboliseerd, wat resulteert in een gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 45% (de interindividuele variatie is ongeveer 20–65%).

Verdeling

Ethinylestradiol is in hoge mate (ongeveer 98%) maar niet-specifiek gebonden aan serumalbumine, en induceert een stijging van de serumconcentraties van SHBG. Het schijnbare verdelingsvolume van ethinylestradiol is 5 l/kg. In vrouwen met volledig ontwikkelde lactatie kan ongeveer 0,02% van de maternale dosis via de moedermelk worden doorgegeven aan de baby.

Biotransformatie

Ethinylestradiol ondergaat een significant darm- en 'first-pass' metabolisme. Ethinylestradiol en zijn oxidatieve metabolieten worden voornamelijk geconjugeerd met glucuronide of sulfaat. De gerapporteerde metabole klaringssnelheid uit serum is 5 ml/min/kg.

Ethinylestradiol is *in vitro* een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2 en ook een mechanismegebaseerde remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

Uitscheiding

De serumwaarden van ethinylestradiol dalen in twee fasen, gekenmerkt door halfwaardetijden van respectievelijk ongeveer 1 uur en 20 uur.

Ethinylestradiol wordt niet in ongewijzigde vorm uitgescheiden. De metabolieten ervan worden in urine en in gal uitgescheiden, met een ratio van ongeveer 4:6, en de halfwaardetijd is ongeveer 1 dag.

Steady state

Ethinylestradiolserumconcentratie is tijdens steady-state condities (bereikt na 5 doseringen) ongeveer 40% hoger dan na een enkele dosering. Ethinylestradiol induceert hepatische synthese van Seks Hormone Binding Globulin (SHBG). Tijdens gebruik van 30 microgram ethinylestradiol neemt de serum concentratie van SHBG toe van 70 tot 200 nMol/L.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Uit preklinisch onderzoek (algemene toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit) bleken geen andere effecten dan die kunnen worden verklaard op basis van het bekende hormoonprofiel van ethinylestradiol en levonorgestrel.

Hierbij moet echter wel in gedachten worden gehouden dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

6: FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Talkpoeder
Povidon
Magnesiumstearaat

Omhuiling:

Sucrose
Talkpoeder
Calciumcarbonaat
Povidon
Glycerol
Macrogol 6000
Titaniumdioxide (E171)
Carnaubawas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootten:

21 omhulde tabletten (1 x 21 tabletten)
63 omhulde tabletten (3 x 21 tabletten)
126 omhulde tabletten (6 x 21 tabletten)
273 omhulde tabletten (13 x 21 tabletten)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28

236 32 - Höllviken
Zweden

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

RVG 102777

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 januari 2010

Datum van laatste hernieuwing: 15 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 17 oktober 2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van de Geneesmiddeleninformatiebank: www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.